

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Moflaxa 400 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de moxifloxacină, echivalent cu moxifloxacină 400 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate de culoare roz închis, biconvexe, în formă de capsulă, cu dimensiuni: lungime 15,9 mm – 16,6 mm și grosime 5,8 mm – 7,0 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Moflaxa 400 mg comprimate filmate este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții bacteriene determinate de germeni sensibili la moxifloxacină la pacienți cu vârsta de 18 ani sau peste (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

Pentru următoarele indicații, Moflaxa trebuie utilizat numai atunci când utilizarea altor medicamente antibacteriene frecvent recomandate în tratamentul acestor infecții este considerată inadecvată:

- Sinuzită bacteriană acută
- Exacerbarea acută a bolii pulmonare obstructive cronice

Pentru următoarele indicații, Moflaxa trebuie utilizat numai atunci când utilizarea altor medicamente antibacteriene frecvent recomandate în tratamentul inițial acestor infecții este considerată inadecvată sau când acestea nu au fost eficiente în tratamentul infecției:

- Pneumonie dobândită în comunitate, cu excepția cazurilor severe
- Afecțiuni inflamatorii pelvine ușoare până la moderate (adică infecții ale tractului genital superior feminin, incluzând salpingitele și endometritele), fără abcese tubo-ovariene sau pelvine asociate.

Moflaxa 400 mg comprimate filmate nu este recomandat ca monoterapie în afecțiunile inflamatorii pelvine ușoare până la moderate, ci trebuie administrată în asociere cu alte medicamente antibacteriene adecvate (de exemplu o cefalosporină), din cauza rezistenței crescute a *Neisseria gonorrhoeae* la moxifloxacină, cu excepția cazului în care poate fi exclusă rezistența *Neisseria gonorrhoeae* la moxifloxacină (vezi pct.4.4 și 5.1) .

De asemenea, Moflaxa 400 mg comprimate filmate poate fi utilizat pentru a completa o schemă de tratament la pacienții care au prezentat ameliorare în timpul tratamentului inițial cu moxifloxacină administrată intravenos pentru următoarele indicații:

- Pneumonie dobândită în comunitate
- Infecții complicate cutanate și ale țesutului subcutanat.

Moflaxa 400 mg comprimate filmate nu trebuie utilizat în terapia inițială a niciunei infecții cutanate și a țesutului subcutanat sau a pneumoniei dobândite în comunitate, severe.

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este un comprimat filmat de 400 mg o dată pe zi.

Pacienți cu insuficiență renală/hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă sau la pacienții cronici ce efectuează dializă, adică hemodializă și dializă peritoneală ambulatorie continuă (vezi pct. 5.2 pentru informații suplimentare).

Nu există suficiente date la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3).

Pacienți vârstnici și alte grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici și la cei subponderali.

Copii și adolescenți

Moxifloxacină este contraindicată la copii și adolescenți (< 18 ani). Siguranța și eficacitatea moxifloxacină la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Comprimatul filmat trebuie înghițit întreg cu lichid suficient și se poate administra independent de orarul meselor.

Durata administrării

Moflaxa 400 mg comprimate filmate trebuie utilizat conform următoarelor intervale de administrare:

- | | |
|--|-------------|
| - Exacerbare acută a bolii pulmonare obstructive cronice | 5 - 10 zile |
| - Pneumonie dobândită în comunitate | 10 zile |
| - Sinuzită acută bacteriană | 7 zile |
| - Afecțiuni inflamatorii pelvine ușoare până la moderate | 14 zile |

Moxifloxacină 400 mg comprimate filmate a fost evaluată în studiile clinice pentru scheme de tratament de maximum 14 zile.

Tratament secvențial (administrare intravenoasă urmată de administrare orală)

În studiile clinice cu tratament secvențial, majoritatea pacienților a trecut de la moxifloxacină i.v. la administrare orală în 4 zile (pneumonie dobândită în comunitate) sau 6 zile (infecții complicate cutanate și ale țesutului subcutanat). Durata recomandată a tratamentului i.v. și oral este de 7-14 zile pentru pneumonie dobândită în comunitate și de 7-21 zile pentru infecții complicate cutanate și ale țesutului subcutanat.

Doza recomandată (400 mg o dată pe zi) și durata tratamentului pentru indicația respectivă nu trebuie depășite.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, alte chinolone sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină și alăptare (vezi secțiunea 4.6).
- Pacienți cu vârstă sub 18 ani.
- Pacienți cu antecedente de afecțiune/tulburare a tendoanelor asociate tratamentului cu chinolone.

Atât în studiile preclinice, cât și la om, au fost observate modificări ale electrocardiografei ca urmare a expunerii la moxifloxacină, sub forma prelungirii intervalului QT. Prin urmare, din motive de siguranță în utilizare, moxifloxacina este contraindicată pacienților cu:

- Prelungire a intervalului QT congenitală sau dobândită, diagnosticată
- Tulburări electrolitice, în special hipokaliemie necorectată
- Bradicardie relevantă clinic
- Insuficiență cardiacă relevantă clinic, cu reducere a fracției de ejeție a ventriculului stâng
- Antecedente de aritmii simptomatice.

Moxifloxacina nu trebuie administrată concomitent cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT (vezi, de asemenea, pct. 4.5).

De asemenea, din cauza datelor clinice limitate, moxifloxacina este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică (scor Child Pugh C) și la pacienții cu valori plasmaticice ale transaminazelor crescute >5 ori peste limita superioară a valorilor normale.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea moxifloxacinei trebuie evitată la pacienții care au prezentat în trecut reacții adverse grave la utilizarea medicamentelor care conțin chinolone sau fluoroquinolone (vezi pct. 4.8). Tratamentul acestor pacienți cu moxifloxacină trebuie inițiat numai în absența unor opțiuni alternative de tratament și după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc (vezi și pct. 4.3).

Beneficiul tratamentului cu moxifloxacină, în special în cazul infecțiilor cu grad redus de severitate, trebuie evaluat luând în considerare informațiile prezentate la punctul cu privire la atenționări și precauții.

Prelungire a intervalului QTc și condițiile clinice cu potențial QTc prelungit

S-a demonstrat că moxifloxacina prelungeste intervalul QTc pe electrocardiograma unora dintre pacienți. La analiza EKG-urilor obținute în programul de studii clinice, alungirea QTc la administrarea de moxifloxacină a fost de $6 \text{ ms} \pm 26 \text{ ms}$, 1,4% față de valoarea inițială. Deoarece intervalul QTc inițial tinde să fie mai prelungit la femei comparativ cu bărbații, femeile pot fi mai sensibile la medicamentele care prelungesc intervalul QTc. De asemenea, pacienții vârstnici pot fi mai sensibili la efectele medicamentelor asupra intervalului QT.

Medicația care poate reduce concentrația de potasiu trebuie utilizată cu precauție la pacienții care utilizează moxifloxacină (vezi pct 4.3 și 4.5).

Moxifloxacina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu afecțiuni proaritmogene curențe (în special femei și pacienți vârstnici), de exemplu: ischemia acută miocardică sau alungirea intervalului QT, deoarece poate duce la un risc crescut de aritmii ventriculare (inclusiv torsada vârfurilor) și stop cardiac (vezi pct. 4.3). Mărimea prelungirii intervalului QT poate crește cu concentrația

medicamentului. Prin urmare, nu trebuie depășită doza recomandată.

În cazul în care în timpul tratamentului de moxifloxacină apar semne de aritmie cardiacă, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie efectuat un ECG.

Reacții de hipersensibilitate/alergice

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate și reacții alergice după prima administrare de fluorochinolone, inclusiv la moxifloxacină. Chiar de la prima administrare, reacțiile anafilactice pot evolua până la șoc, care poate pune viața în pericol. În aceste cazuri cu manifestări clinice de reacții severe de hipersensibilitate, tratamentul cu moxifloxacină trebuie întrerupt și trebuie inițiat un tratament adecvat (de exemplu tratamentul șocului).

Tulburări hepatice severe

După administrarea de moxifloxacină au fost raportate cazuri de hepatită fulminantă, ce poate duce la insuficiență hepatică (inclusiv cazuri letale) (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului înainte de continuarea tratamentului, dacă apar semne și simptome de hepatită fulminantă, cum sunt astenie cu evoluție rapidă, asociată cu icter, urină închisă la culoare, tendință de sângerare sau encefalopatie hepatică.

Trebuie efectuate teste/ investigații ale funcției hepatice în cazurile în care apar semne de disfuncție hepatică.

Reacții adverse cutanate severe

Reacții adverse cutanate severe (SCAR), inclusiv necroliză epidermică toxică (NET: cunoscută și sub numele de sindromul Lyell), sindrom Stevens Johnson (SJS) și pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale, au fost raportate în cazul utilizării de moxifloxacină (vezi pct. 4.8). În momentul prescripției, pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele reacțiilor cutanate severe și trebuie monitorizați îndeaproape. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, administrarea de moxifloxacină trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Dacă pacientul a dezvoltat o reacție gravă, cum ar fi SJS, TEN sau AGEPE, în cazul utilizării de moxifloxacină, tratamentul cu moxifloxacină nu trebuie reinițiat la acest pacient în niciun moment.

Pacienți cu predispoziție la crize convulsive

Chinolonele sunt cunoscute ca inițiatori ai crizelor convulsive. Trebuie administrate cu precauție la pacienții cu tulburări ale SNC sau în prezența altor factori de risc ce pot predispuce la crize convulsive sau pot scădea pragul de sensibilitate al acestora. În caz de convulsii, tratamentul cu moxifloxacină trebuie întrerupt și se vor institui măsuri adecvate.

Reacții adverse grave la medicament, prelungite, invalidante și posibil ireversibile

La pacienții cărora li s-au administrat chinolone și fluorochinolone, indiferent de vârsta acestora și de factorii de risc preexistenți, au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse grave la medicament, prelungite (care persistă timp de luni sau ani), invalidante și posibil ireversibile, care afectează diferite sisteme din organism, uneori fiind implicate mai multe sisteme (musculo-scheletic, nervos, psihic și senzitiv). Administrarea moxifloxacină trebuie oprită imediat, la primele semne sau simptome ale unei reacții adverse grave, iar pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului curant pentru recomandări.

Neuropatie periferică

Cazurile de polineuropatie senzitivă sau senzitivo-motorie manifestate prin parestezie, hipoestezie, disestezie sau astenie au fost raportate la pacienții tratați cu chinolone și fluorochinolone. Pacienții în tratament cu moxifloxacină trebuie sfătuiți să se adreseze medicului înainte de continuarea tratamentului în cazul în care apar simptome de neuropatie, cum sunt durerea, senzația de arsură, paresteziile, hipoestezia sau senzația de slăbiciune, pentru a preveni evoluția spre o afecțiune potențial ireversibilă (vezi pct. 4.8).

Reacții psihice

Chiar după prima administrare de chinolone, inclusiv moxifloxacină, pot apărea reacții psihice. În cazuri foarte rare, reacțiile de depresie sau psihotice au progresat la gânduri de suicid și comportament autoagresiv, cum este tentativa de suicid (vezi pct. 4.8). În cazul în care pacientul dezvoltă aceste reacții, trebuie întrerupt tratamentul cu moxifloxacină și instituite măsurile adecvate. Se recomandă prudență în cazul în care moxifloxacina trebuie utilizată la pacienții psihotici sau la pacienții cu antecedente de afecțiuni psihice.

Diaree asociată utilizării de antibiotice (inclusiv colită)

Au fost raportate cazuri de diaree și colită asociate cu antibioticele, inclusiv colită pseudomembranoasă și diaree asociată cu *Clostridium difficile*, la utilizarea antibioticelor cu spectru larg, inclusiv în cazul moxifloxacinei; manifestările pot varia de la diaree ușoară la colită letală. Prin urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau după utilizarea moxifloxacinei. Dacă diareea sau colita asociate antibioticelor este suspectată sau confirmată, trebuie întrerupt tratamentul curent cu medicamente antibacteriene, inclusiv moxifloxacină și trebuie inițiate imediat măsuri terapeutice adecvate. În plus, trebuie luate măsuri adecvate de control al infecției, pentru a reduce riscul de transmitere. Medicamentele anti-peristaltice sunt contraindicate la pacienți care dezvoltă diaree severă.

Pacienți cu miastenia gravis

Moxifloxacina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu miastenia gravis, deoarece simptomele pot fi agravate.

Tendinită și ruptură de tendon

Tendinita și ruptura de tendon (în special la nivelul tendonului lui Ahile, fără a se limita la acesta), uneori bilaterale, pot apărea încă din primele 48 de ore de la inițierea tratamentului cu chinolone și fluorochinolone, apariția acestora fiind raportată chiar și la câteva luni după întreruperea tratamentului. Riscul de tendinită și ruptură de tendon este crescut în special la pacienții vârstnici, la pacienții cu insuficiență renală, la pacienții cu transplant de organ solid și la cei tratați concomitent cu corticosteroizi. Prin urmare, utilizarea concomitentă de corticosteroizi trebuie evitată. La primul semn de tendinită (de exemplu tumefiere însoțită de durere, inflamație), tratamentul cu moxifloxacină trebuie oprit și trebuie avut în vedere un tratament alternativ. Membrul(e) afectat(e) trebuie tratat(e) în mod corespunzător (de exemplu, imobilizare). Nu trebuie utilizați corticosteroizi dacă apar semne de tendinopatie.

Disecție și aneurisme de aortă, regurgitare la nivelul valvei cardiace/incompetență a valvei cardiace

Conform studiilor epidemiologice, se raportează un risc crescut de disecție și aneurisme de aortă, mai ales la pacienții vârstnici, și de regurgitare la nivelul valvei aortice și valvei mitrale după administrarea de fluorochinolone. S-au raportat cazuri de disecție și aneurisme de aortă, uneori complicate de ruptură (inclusiv cazuri letale), precum și cazuri de regurgitare la nivelul unei valve cardiace/incompetență a uneia dintre valvele cardiace la pacienții cărora li s-au administrat fluorochinolone (vezi pct. 4.8). De aceea, fluorochinolonele trebuie utilizate numai după o atentă evaluare beneficiu-risc și după evaluarea altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente heredocolaterale de aneurism ori de boală congenitală de valvă cardiacă sau la cei cu antecedente de diagnostic de aneurism și/sau disecție de aortă ori boală valvulară cardiacă sau în prezența altor factori de risc sau afecțiuni care determină predispoziție pentru apariția

- atât a unui aneurism și a unei disecții de aortă, cât și a regurgitării la nivelul unei valve cardiace /incompetenței unei valve cardiace (de exemplu, tulburări ale țesutului conjunctiv, precum sindrom Marfan sau sindrom Ehlers-Danlos, sindrom Turner, boală Behcet, hipertensiune arterială, poliartrită reumatoidă) sau, în plus,
- aneurism și disecție de aortă (de exemplu, tulburări vasculare, precum arterită Takayasu sau arterită cu celule gigante, ateroscleroză diagnosticată sau sindrom Sjögren) sau, în plus,
- regurgitării la nivelul unei valve cardiace/incompetenței unei valve cardiace (de exemplu, endocardită infecțioasă).

De asemenea, riscul de disecție și aneurisme de aortă, precum și de ruptură, poate fi crescut la pacienții tratați concomitent cu corticosteroizi cu administrare sistemică.

Pacienții trebuie instruiți să se adreseze imediat unui medic din departamentul de urgență în cazul apariției bruște a unei dureri abdominale, toracice sau de spate.

Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală în caz de dispnee acută, palpitații cardiace nou apărute sau apariție a unui edem la nivelul abdomenului sau al extremităților inferioare.

Pacienți cu insuficiență renală

Pacienții vârstnici cu tulburări renale trebuie să utilizeze cu precauție moxifloxacină, dacă nu pot menține un aport lichidian adecvat, deoarece deshidratarea poate crește riscul de insuficiență renală.

Tulburări vizuale

În cazul în care apar tulburări de vedere sau alte efecte asupra ochilor, trebuie solicitat imediat consult oftalmologic (vezi pct. 4.7 și 4.8).

Disglucemie

Ca în cazul tuturor chinolonelor, au fost raportate tulburări ale glicemiei, incluzând atât hipoglicemia cât și hiperglicemia (vezi pct. 4.8), de obicei la pacienții diabetici care primesc tratament concomitent cu un medicament hipoglicemiant oral (de exemplu, glibenclamidă) sau cu insulină. Au fost raportate cazuri de comă hipoglicemică. La pacienții cu diabet zaharat, se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei.

Prevenire a reacțiilor de fotosensibilitate

Chinolonele au determinat reacții de hipersensibilitate la unii pacienți. Totuși, unele studii au arătat că moxifloxacină prezintă un risc mai mic de a induce fotosensibilitatea. Cu toate acestea, pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea la radiații ultraviolete sau lumină solară puternică și/sau prelungită pe durata tratamentului cu moxifloxacină.

Pacienți cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază

Pacienții cu antecedente familiale sau cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază sunt predispuși la reacții hemolitice atunci când urmează tratament cu chinolone. De aceea, moxifloxacină trebuie utilizată cu precauție la acești pacienți.

Pacienți cu boală inflamatorie pelvină

La pacienții cu afecțiuni inflamatorii pelviene complicate (de exemplu asociate cu abcese tubo-ovariene sau pelviene) la care tratamentul intravenos este considerat necesar, nu este recomandat tratamentul cu Moflaxa 400 mg comprimate filmate.

Afecțiunile inflamatorii pelvine pot fi cauzate de *Neisseria gonorrhoeae* rezistentă la fluorochinolone. Prin urmare, în aceste cazuri moxifloxacină trebuie administrată concomitent cu alte antibiotice adecvate (de exemplu o cefalosporină), cu excepția cazului în care poate fi exclusă rezistența la moxifloxacină a tulpinilor de *Neisseria gonorrhoeae*. În cazul în care nu se observă o ameliorare clinică după 3 zile de tratament, terapia trebuie reevaluată.

Pacienți cu infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi

Eficacitatea clinică a moxifloxacinei administrate intravenos în tratamentul arsurilor cu infecții severe asociate, fasceitei și infecțiilor piciorului diabetic cu osteomielite nu a fost stabilită.

Interacțiuni cu teste biologice

Tratamentul cu moxifloxacină poate interacționa cu testul de cultură pentru *Mycobacterium spp.* Prin suprimarea creșterii micobacteriene, determinând rezultate fals negative la pacienții cărora li se administrează moxifloxacină.

Pacienți cu infecții cauzate de stafilococ auriu rezistent la meticilină (SARM)

Moxifloxacină nu este recomandată pentru tratamentul infecțiilor cu SARM. În cazul unei infecții suspectate sau confirmate cu SARM, trebuie inițiat tratamentul cu un medicament antibacterian adecvat (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Din cauza reacțiilor adverse asupra cartilajelor observate la animalele tinere (vezi pct. 5.3), administrarea moxifloxacinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani este contraindicată (vezi pct.

4.3).

Excipienți

Acest medicament conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică poate fi considerat „fără sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu poate fi exclus un efect adițional al prelungirii intervalului QT prin asocierea moxifloxacinei cu alte medicamente ce prelungesc intervalul QTc. Acest efect poate duce la creșterea riscului de aritmii ventriculare, în special torsada vârfurilor.

Prin urmare, asocierea moxifloxacinei cu următoarele medicamente este contraindicată (vezi, de asemenea, pct.4.3):

- antiaritmice clasa IA (de exemplu, chinidină, hidrochinidină, disopiramidă)
- antiaritmice clasa III (de exemplu, amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă)
- antipsihotice (de exemplu, fenotiazine, pimozidă, sertindol, haloperidol, sultoprid)
- medicamente antidepressiv triciclice
- unele antimicrobiene (saquinavir, sparfloxacină, eritromicină i.v., pentamidină, antimalarice – în special halofantrină)
- anumite antihistaminice (terfenadină, astemizol, mizolastină)
- altele (cisapridă, vincamină i.v., bepridil, difemanil).

Moxifloxacina trebuie utilizată cu prudență la pacienții în tratament cu medicamente care pot reduce concentrația de potasiu (de exemplu diuretice tiazidice sau de ansă, clisme sau laxative [la doze mari], corticosteroizi, amfotericină B) sau medicamente asociate cu bradicardie semnificativă clinic.

Între administrarea medicamentelor ce conțin cationi bivalenți sau trivalenți (de exemplu, antiacide care conțin magneziu sau aluminiu, didanozină comprimate, sucralfat și medicamente care conțin fier sau zinc) și administrarea moxifloxacinei trebuie să existe un interval de aproximativ 6 ore.

Administrarea concomitentă de carbune activat și moxifloxacină în doză de 400 mg a dus la scăderea pronunțată a absorbției medicamentului și la reducerea biodisponibilității sistemice a acestuia cu mai mult de 80%. Ca urmare, administrarea concomitentă a celor două medicamente nu este recomandată (cu excepția supradozajului, vezi și pct. 4.9).

După administrarea de doze repetate la voluntari sănătoși, moxifloxacina a determinat creșterea C_{max} a digoxinei cu aproximativ 30%, fără să influențeze ASC sau valorile la starea de echilibru. Nu sunt necesare precauții la administrarea concomitentă cu digoxina.

În studiile realizate la voluntari cu diabet, administrarea concomitentă a moxifloxacinei pe cale orală și glibenclamidă a condus la o scădere cu aproximativ 21% a concentrațiilor plasmatiche maxime ale glibenclamidei. Asocierea dintre glibenclamidă și moxifloxacină poate teoretic determina o hiperglicemie ușoară și tranzitorie. Cu toate acestea, modificările farmacocinetice observate la glibenclamidă nu au dus la modificări ale parametrilor farmacodinamici (glicemie, insulinemie). De aceea, n-a fost observată nici o interacțiune clinic relevantă între moxifloxacină și glibenclamidă.

Modificări ale INR

La pacienții cărora li s-au administrat antibiotice, îndeosebi fluorochinolone, macrolide, tetraciline, cotrimoxazol și anumite cefalosporine, a fost raportat un mare număr de cazuri cu o creștere a activității anticoagulantelor orale. Infecțiile și afecțiunile inflamatorii, vârsta și starea generală a pacientului par să fie factorii de risc. În aceste circumstanțe este dificil de evaluat dacă infecția sau terapia cu antibiotice determină modificări ale INR (International Normalised Ratio). O măsură de precauție este aceea de a monitoriza mai frecvent INR. Dacă este necesar, doza anticoagulantului oral trebuie ajustată adecvat.

În studiile clinice nu s-au observat interacțiuni după administrarea concomitentă a moxifloxacinii împreună cu ranitidină, probenecid, anticoncepționale orale, suplimente de calciu, morfină administrată parenteral, teofilină, ciclosporină sau itraconazol.

Studiile efectuate *in vitro* cu enzime ale citocromului uman P 450 susțin aceste date. Având în vedere aceste rezultate, este puțin probabilă o interacțiune metabolică prin intermediul enzimelor citocromului P 450.

Interacțiune cu alimentele

Moxifloxacina nu prezintă interacțiuni relevante clinic cu alimentele, inclusiv cu produsele lactate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța moxifloxacinii în timpul sarcinii la om nu a fost evaluată. Studiile efectuate la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct.5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Din cauza riscului observat experimental al efectului dăunător al fluorochinolonei asupra cartilajului de creștere la animalele imature și leziunilor reversibile la nivelul articulațiilor descrise la copiii tratați cu anumite fluorochinolone, moxifloxacina nu trebuie utilizată la femeile gravide (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu există date disponibile în perioada de lactație sau la femei care alăptează. Datele preclinice indică faptul că mici cantități de moxifloxacină sunt excretate în laptele matern. În absența datelor la om și din cauza riscului observat experimental al efectului dăunător al fluorochinolonei asupra cartilajului de creștere la animalele imature, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu moxifloxacină (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat afectare a fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele moxifloxacinii asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, fluorochinolonele, inclusiv moxifloxacina, pot provoca o scădere a capacității pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje datorită reacțiilor la nivelul SNC (de exemplu amețelă, pierdere temporară a vederii instalată brusc, vezi pct. 4.8) sau pierderea acută și de scurtă durată a conștienței (sincopă, vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să evalueze modul în care reacționează la moxifloxacină înainte de a conduce vehicule sau de folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse observate în toate studiile clinice efectuate cu moxifloxacină 400 mg (administrată oral sau secvențial) și din rapoartele după punerea pe piață, enumerate în funcție de frecvența de apariție sunt prezentate mai jos.

Cu excepția greței și a diareei, toate reacțiile adverse au fost observate cu o frecvență mai mică de 3%. Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității și sunt clasificate în funcție de frecvență utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$);
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$);
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$);
- Foarte rare ($< 1/10\ 000$).
- Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Suprainfecții cauzate de bacterii rezistente sau fungi, de exemplu, candidoză orală și vaginală				
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie, leucopenie, neutropenie, trombocitopenie, trombocitemie, eozinofilie, prelungirea timpului de protrombină / INR crescut		Valori crescute ale protrombinei/ INR scăzut, agranulocitoză, pancitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții alergice (vezi pct. 4.4)	Anafilaxie incluzând șoc, ce poate pune viața în pericol în cazuri foarte rare (vezi pct. 4.4), edem alergic/angioedem (incluzând edem laringian cu potențial de a pune viața în pericol, vezi pct 4.4)		
Tulburări endocrine				Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)	
Tulburări metabolice și de nutriție		Hiperlipidemie	Hiperglicemie, hiperuricemie	Hipoglicemie, comă hipoglicemică (vezi pct. 4.4)	
Tulburări psihice*		Reacții de anxietate, hiperactivitate psihomotorie, / agitație	Labilitate emoțională, depresie (în cazuri foarte rare, poate ajunge la comportament de autovătămare, cum sunt ideile suicidare/gânduri sau tentative de suicid, vezi pct.4.4), halucinații, delir	Depersonalizare, reacții psihotice, (pot ajunge la comportament de autovătămare, cum sunt ideile suicidare/gânduri sau tentative de suicid, vezi pct. 4.4)	

Tulburări ale sistemului nervos*	Cefalee, amețeli	Parestezie și disestezie, tulburări de gust (inclusiv ageuzie, în cazuri foarte rare), confuzie și dezorientare, tulburări ale somnului (predominant insomnie), tremor, vertij, somnolență	Hipoestezie, tulburări de miros (inclusiv anosmie), vise anormale, tulburări de coordonare (inclusiv tulburări de mers în special din cauza amețelilor sau vertijului), crize convulsive, inclusiv Grand mal (vezi pct. 4.4.), tulburări de atenție, tulburări de vorbire, amnezie, neuropatie periferică și polineuropatie	Hiperestezie	
Tulburări oculare*		Tulburări de vedere, incluzând diplopie și vedere încețoșată (ca urmare a unor reacții la nivelul sistemului nervos central, vezi pct. 4.4)	Fotofobie	Pierderea temporară a vederii (ca urmare a unor reacții la nivelul sistemului nervos central, vezi pct. 4.4 și 4.7), uveită și transiluminare iridiană bilaterală acută (vezi pct. 4.4)	
Tulburări acustice și vestibulare*			Tinitus, tulburări ale auzului, inclusiv surditate (de obicei reversibile)		
Tulburări cardiace**	Prelungire a intervalului QT la pacienți cu hipokaliemie (vezi pct.4.3 și 4.4)	Prelungire a intervalului QT (vezi pct. 4.4), palpitații, tahicardie, fibrilație atrială, angină pectorală	Tahiaritmii ventriculare, sincopă (de exemplu, pierderea acută și de scurtă durată a conștienței)	Aritmii ventriculare nespecificate, torsada vârfurilor (vezi pct. 4,4), stop cardiac (vezi pct. 4.4)	
Tulburări vasculare**		Vasodilatație	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială	Vasculită	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinal		Dispnee (inclusiv manifestările de astm bronșic)			

Tulburări gastro-intestinale	Greață, vărsături, durere abdominală și gastrointestinală, diaree	Scădere a apetitului și a aportului alimentar, constipație, dispepsie, flatulență, gastrită, creșterea amilazemiei	Disfagie, stomatită, colită asociată utilizării de antibiotice (inclusiv colită pseudomembranoasă, în foarte rare cazuri asociată cu complicații potențial letale, vezi pct. 4.4)		
Tulburări hepatobiliare	Creștere a valorilor serice ale transaminazelor	Insuficiență hepatică (inclusiv creștere a concentrației plasmatice a LDH), creșteri ale bilirubinemiei sau ale concentrației plasmatice a gamma- GT, creștere concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline	Icter, hepatită (predominant colestatică)	Hepatită fulminantă cu potențial de evoluție spre insuficiență hepatică cu risc vital (inclusiv cazuri letale, vezi pct. 4.4)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, xerodermie		Reacții cutanate veziculare de tipul sindromului Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică (cu risc letal, vezi pct. 4.4)	Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*		Artralгии, mialгии	Tendinită (vezi pct. 4.4), crampe musculare, spasme musculare, slăbiciune musculară	Ruptură de tendon (vezi pct. 4.4), artrită, rigiditate musculară, exacerbare a simptomelor de miastenie gravis (vezi pct. 4.4)	Rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare		Deshidratare	Insuficiență renală (inclusiv creștere a uremiei și creatininemiei), insuficiență renală (vezi pct. 4.4).		

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*		Senzație de rău (predominant astenie sau fatigabilitate), manifestări dureroase (inclusiv dureri de spate, toracice, pelvine și extremități), transpirație	Edem		
--	--	--	------	--	--

*Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse grave la medicament, prelungite (până la luni sau ani), invalidante și posibil ireversibile, care afectează câteva, uneori mai multe aparate, sisteme și organe și simțuri, (inclusiv reacții precum tendinită, ruptură de tendon, artralgie, durere la nivelul extremităților, tulburări ale mersului, neuropatii asociate cu parestezie, depresie, oboseală, afectare a memoriei, tulburări ale somnului și afectare a auzului, vederii, gustului și mirosului), în asociere cu utilizarea chinolonelor și fluorochinolonelor, în unele cazuri indiferent de factorii de risc preexistenți (vezi pct. 4.4).

**S-au raportat cazuri de disecție și aneurisme de aortă, uneori complicate de ruptură (inclusiv cazuri letale), precum și cazuri de regurgitare la nivelul unei valve cardiace/incompetență a uneia dintre valvele cardiace, la pacienții cărora li s-au administrat fluorochinolone (vezi pct. 4.4).

De asemenea, în urma tratamentului cu alte fluorochinolone au fost consemnate cazuri foarte rare ale următoarelor reacții adverse, care ar putea să apară și în timpul tratamentului cu moxifloxacină: presiune intracraniană crescută (inclusiv pseudotumor cerebri), hipernatremie, hipercalcemie, anemie hemolitică, reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu se recomandă măsuri specifice după supradozajul accidental. Se recomandă inițierea tratamentului simptomatic general. Monitorizarea EKG trebuie întreprinsă datorită posibilității de prelungire a intervalului QT. Administrarea concomitentă a cărbunelui activat cu 400 mg moxifloxacină oral va scădea biodisponibilitatea sistemică a medicamentului cu mai mult de 80%. Administrarea cărbunelui activat la scurt timp după inițierea absorbției poate fi utilă pentru prevenirea creșterii excesive a expunerii sistemice la moxifloxacină în cazurile de supradozaj oral.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene de uz sistemic, chinolone antibacteriene, codul ATC: J01MA14

Mecanism de acțiune

In vitro, moxifloxacina are activitate asupra unui spectru larg de microorganisme patogene Gram-pozitiv și Gram-negativ.

Acțiunea bactericidă a moxifloxacinii rezultă din inhibarea ambelor topoisomerase tip II (ADN girază și topoisomereză IV) necesare pentru replicarea, transcripția și repararea ADN-ului bacterian. Se pare că gruparea C8-metoxi contribuie la creșterea activității și la reducerea selecționării de bacterii Gram-pozitiv mutante rezistente, în comparație cu gruparea C8-H. Prezența substituentului bicicloaminic voluminos în poziția C-7 previne efluxul activ asociat cu genele *norA* sau *pmrA* întâlnite la anumite bacterii Gram-pozitiv.

Investigațiile farmacodinamice au demonstrat că moxifloxacina are efect bactericid dependent de concentrație. Concentrațiile bactericide minime (CBM) sunt de ordinul de mărime al concentrațiilor minime inhibitorii (CMI).

Efectul asupra florei intestinale umane

Următoarele modificări ale florei intestinale au fost observate la voluntari, în urma administrării orale de moxifloxacină: *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp. și *Klebsiella* spp. au fost reduse, precum și anaerobii *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp., și *Peptostreptococcus* spp. S-a constatat o creștere la *Bacteroides fragilis*. Aceste modificări au revenit la normal în două săptămâni.

Mecanism de rezistență

Mecanismele de dezvoltare a rezistenței bacteriene care inactivează penicilinele, cefalosporinele, aminoglicozidele, macrolidele și tetraciclinele nu influențează activitatea antibacteriană a moxifloxacinii. Alte mecanisme de rezistență, cum sunt permeabilitatea membranelor (întâlnită la *Pseudomonas aeruginosa*) și mecanismele de eflux, pot, de asemenea, influența sensibilitatea la moxifloxacină.

Rezistența *in vitro* la moxifloxacină este dobândită în mai multe etape prin mutații la nivelul situsurilor țintă la ambele topoisomerase de tip II, ADN giraza și topoisomeraza IV. Moxifloxacina este un substrat puțin favorabil pentru mecanismele active de eflux al germenilor Gram-pozitiv.

A fost observată rezistența încrucișată cu alte fluorochinolone. Cu toate acestea, dat fiind că moxifloxacina inhibă atât topoisomeraza II cât și IV cu activitate similară la unele bacterii Gram-pozitiv, aceste bacterii pot fi rezistente la alte chinolone, dar sensibile la moxifloxacină.

Date cu privire la susceptibilitate obținute *in vitro*

Valori critice EUCAST pentru valorile concentrației minime inhibitorii (CMI) și difuziei disc pentru moxifloxacină (01.01.2014):

Microorganism	Sensibil	Rezistent
Staphylococcus spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
S. pneumoniae	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l ≤ 22 mm
Streptococcus Groups A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
H. influenzae	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	≥ 0,5 mg/l ≤ 25 mm
M. catarrhalis	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
Enterobacteriaceae	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Valori critice fără legătură cu specia*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Valorile critice fără legătură cu specia au fost determinate în principal pe baza datelor farmacocinetice / farmacodinamice și sunt independente de distribuția CMI pentru o specie anume. Sunt utilizate numai la specii cărora nu li s-au determinat valorile critice dependente de specie și nu se utilizează la specii ale căror criterii de interpretare urmează să fie determinate.		

Susceptibilitatea microbiologică

Prevalența rezistenței dobândite poate să varieze geografic și în timp pentru anumite specii, fiind de dorit informațiile locale privind rezistența, mai ales în tratamentul infecțiilor severe. În funcție de necesități, trebuie solicitată opinia experților în cazurile în care prevalența rezistenței este de natură să pună sub semnul întrebării utilitatea antibioticului cel puțin în unele tipuri de infecții.

<i>Specii obișnuit sensibile</i>
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (sensibil la meticilină) <i>Streptococcus agalactiae</i> (grup B) Grupa <i>Streptococcus milleri</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> și <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (grup A) <i>Streptococcus viridans</i> group (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Microorganisme anaerobe</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.*
<u>„Alte” microorganisme</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<i>Specii la care rezistența dobândită poate constitui o problemă</i>
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (rezistent la meticilină) ⁺
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *# <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *+ <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Microorganisme anaerobe</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
<i>Microorganisme cu rezistență naturală</i>
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

*Activitatea a fost satisfăcătoare demonstrată pe tulpinile sensibile din studiile clinice în vederea aprobării indicațiilor clinice.
 #Tulpinile care produc BLSE (betalactamaze cu spectru extins) sunt, în mod normal, rezistente la fluorochinolone.
 +Rata de rezistență > 50% în una sau mai multe țări.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și biodisponibilitate

În urma administrării orale moxifloxacină este absorbită rapid și aproape complet. Biodisponibilitatea absolută ajunge la aproximativ 91%.

Parametrii farmacocinetici evoluează liniar în intervalul 50-800 mg administrate în doză unică și până la 600 mg o dată pe zi, timp de 10 zile. După o doză orală de 400 mg se atinge concentrația maximă de 3,1 mg/l în decurs de 0,5- 4 ore după administrare. Concentrațiile plasmatice maxime și minime la starea de echilibru (doză de 400 mg o dată pe zi) au fost de 3,2 mg/l, respectiv 0,6 mg/l. La starea de echilibru expunerea în intervalul de doze este cu aproximativ 30% mai mare decât după prima doză.

Distribuție

Moxifloxacină se distribuie rapid în spațiile extravasculare; după administrarea unei doze de 400 mg s-a determinat o ASC de 35 mg h/l. Volumul aparent al distribuției la starea de echilibru (V_{ss}) este de aproximativ 2 l/kg. Experimentele *in vitro* și *ex vivo* au evidențiat o legare de proteinele plasmatice de aproximativ 40-42% independent de concentrația medicamentului. Moxifloxacină se leagă în cea mai mare parte de albumina serică.

Următoarele concentrații plasmatice maxime (medie geometrică) au fost observate ca urmare a administrării unei doze orale unice de 400 mg moxifloxacină.

Țesut	Concentrație	Loc: Raport plasmatic
Plasmă	3,1 mg/l	-
Salivă	3,6 mg/l	0,75 - 1,3
Lichid vezicular	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
Mucoasă bronșică	5,4 mg/kg	1,7 - 2,1
Macrofage alveolare	56,7 mg/kg	18,6 - 70,0
Lichid alveolar	20,7 mg/l	5 - 7
Sinus maxilar	7,5 mg/kg	2,0
Sinus etmoid	8,2 mg/kg	2,1
Polipi nazali	9,1 mg/kg	2,6
Lichid interstițial	1,0 ² mg/l	0,8 - 1,4 ^{2,3}
Tract genital feminin*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

*Administrare intravenoasă a unei singure doze de 400 mg
¹ 10 ore după administrare
² Concentrație pentru fracțiunea nelegată
³ Între 3 și 36 de ore după administrarea dozei
⁴ La terminarea perfuzării

Metabolizare

Moxifloxacină prezintă o biotransformare de fază II și se excretă pe cale renală și biliară/prin materiile fecale sub formă netransformată precum și sub forma unui compus sulfoconjugat (M1) și glucuronoconjugat (M2). M1 și M2 sunt singurii metaboliți semnificativi la om și amândoi sunt microbiologic inactivi.

În studiile clinice de fază I și în cele *in vitro* nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice metabolice cu alte medicamente ce prezintă o biotransformare de fază I prin intermediul enzimelor citocromului P450. Nu există dovezi de metabolizare oxidativă.

Eliminare

Moxifloxacina este eliminată din plasmă cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 12 ore. Media clearance-ului total aparent, după o doză de 400 mg variază între 179 și 246 ml/min. Clearance-ul renal este de aproximativ 24 - 53 ml/min, ceea ce sugerează reabsorbție tubulară parțială a medicamentului.

După administrarea unei doze de 400 mg, în urină (aproximativ 19% substanță netransformată, aproximativ 2,5% M1 și aproximativ 14% M2) și materiile fecale (aproximativ 25% substanță netransformată, aproximativ 36% M1 și zero pentru M2) se regăsesc în total, aproximativ 96% din substanța administrată.

Administrarea concomitentă de moxifloxacină și ranitidină sau probenecid nu a modificat clearance-ul renal al medicamentului netransformat.

Vârstnici și pacienți cu greutate corporală mică

La voluntarii sănătoși cu greutate corporală mică (cum este cazul femeilor) și la voluntarii vârstnici au fost observate concentrații plasmatice mai mari.

Insuficiență renală

Proprietățile farmacocinetice ale moxifloxacinei nu diferă semnificativ la pacienții cu insuficiență renală (inclusiv clearance al creatininei > 20 ml/min/1,73 m²). O dată cu scăderea funcției renale, concentrațiile de metabolit M2 (glucuroconjugat) cresc până la de 2,5 ori (cu un clearance al creatininei < 30 ml/min/1,73 m²).

Insuficiență hepatică

Pe baza studiilor farmacocinetice efectuate până în prezent la pacienții cu insuficiență hepatică (Child Pugh A, B), nu se poate determina dacă există diferențe față de voluntarii sănătoși. Insuficiența hepatică a fost asociată cu expunere mai mare la M1 în plasmă, în timp ce expunerea la medicamentul netransformat a fost comparabilă cu cea de la voluntarii sănătoși. Nu există suficientă experiență clinică privind utilizarea moxifloxacinei la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacții la nivelul sistemului hematopoietic (o ușoară scădere a numărului eritrocitelor și trombocitelor) au fost observate la șobolan și maimuță. Similar altor chinolone, s-a constatat hepatotoxicitate (valori crescute ale enzimelor hepatice și degenerare vacuolară) la șobolan, maimuță și câine. La maimuță a apărut toxicitate la nivelul sistemului nervos central (convulsii). Aceste efecte au fost observate numai după tratament cu doze mari de moxifloxacină sau după terapie prelungită.

Moxifloxacina, similar altor chinolone, a fost genotoxică în testele *in vitro* utilizând bacterii sau celule de la mamifere. Deoarece aceste efecte pot fi explicate prin interacțiunea cu giraza la bacterii și în concentrații mai mari - printr-o interacțiune cu topoizomeraza II la celule de mamifere, se poate asuma o concentrație de prag pentru genotoxicitate. Prin testele *in vivo*, nu s-a evidențiat genotoxicitate chiar dacă s-au utilizat doze foarte mari de moxifloxacină. În acest mod, se poate demonstra că există o suficientă marjă de siguranță în cazul dozei terapeutice la om. Moxifloxacina este necarcinogenică, fapt demonstrat printr-un studiu la șobolan.

Multe chinolone sunt fotoreactive și pot induce reacții fototoxice, fotomutagenice și fotocarcinogenice. Prin contrast, moxifloxacina nu are proprietăți fototoxice și fotogenotoxice când a fost testată prin intermediul unui program comprehensiv de studii *in vitro* și *in vivo*. În aceleași condiții, alte chinolone induc reacții de tipul celor mai sus menționate.

În concentrații mari, moxifloxacina este un inhibitor al componentei rapide a curentului rectificator al potasiului la nivelul cordului și, din acest motiv, poate provoca prelungiri ale intervalului QT. Studiile toxicologice la câine, utilizând doze orale de ≥ 90 mg/kg conducând la concentrații plasmatice ≥ 16 mg/l, au provocat prelungiri ale intervalului QT, dar nu și aritmii. Numai după administrarea intravenoasă a unei doze mai mari de 50 de ori decât doza utilizată la om (> 300 mg/kg), conducând la concentrații

plasmatice ≥ 200 mg/l (mai mult de 40 de ori peste nivelul terapeutic), s-au constatat aritmii ventriculare reversibile, non-letale.

Chinolonele sunt cunoscute că pot provoca leziuni la nivelul cartilajelor articulațiilor majore diartrodiale la animalele imature. Cea mai scăzută doză orală de moxifloxacină ce a provocat toxicitate articulară la animale tinere (câini) a fost de patru ori mai mare decât doza maximă recomandată terapeutic de 400 mg (pentru 50 kg greutate corporală) luând în calcul o bază mg/kg, concentrațiile plasmatice fiind de două-trei ori mai mari decât acelea ale dozei maxime terapeutice.

Testele de toxicitate la șobolan și maimuță (doze repetate până la șase luni) nu au evidențiat nici un risc oculotoxic. La câine, dozele orale mari (≥ 60 mg/kg) au condus la concentrații plasmatice ≥ 20 mg/l și au provocat modificări ale electroretinogramei și în cazuri izolate, atrofia retinei.

Studiile reproductive la animale (șobolan, iepure și maimuță) indică faptul că are loc un transfer placentar al moxifloxacinei. Studiile la șobolan (per os și intravenos) și maimuță (per os) nu au evidențiat teratogenicitate sau afectare a fertilității după administrarea moxifloxacinei. O incidență ușor crescută a malformațiilor vertebrelor și coastelor a fost observată la feteșii de iepure dar numai la o doză (20 mg/kg i.v.) care a fost asociată cu toxicitate maternă severă. A fost constată o creștere a incidenței avorturilor la maimuță și iepure la concentrațiile plasmatiche terapeutice recomandate la om. La șobolan, s-au observat scăderi în greutate ale feteșilor, o creștere a pierderilor prenatale, o durată ușor crescută a sarcinii și o creștere a activității spontane a unor pui de ambele sexe constată la doze de 63 ori mai mari decât doza maximă recomandată per mg/kg având concentrațiile plasmatiche în marja dozelor terapeutice recomandate la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză 6 mPa·s
Macrogol 4000
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioadă de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA-Al-PVC/Al: cutii cu 5, 7, 10, 14, 25, 28, 30, 50, 70, 80, 100 sau 120 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12743/2019/01-12

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024