

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Moxifloxacină Rompharm 400 mg/250 ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon a 250 ml soluție perfuzabilă conține moxifloxacină 400 mg (sub formă de clorhidrat de moxifloxacină).

Un ml soluție perfuzabilă conține moxifloxacină 1,6 mg (sub formă de clorhidrat moxifloxacină).

Excipient cu efect cunoscut:

250 ml de soluție perfuzabilă conțin sodiu 787 mg (34 mmoli).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluție limpede, galben - verzui, practic lipsită de particule vizibile

pH-ul soluției perfuzabile: 4,0 – 5,0

Osmolalitatea soluției perfuzabile: 240-290 mOsmol/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Moxifloxacină Rompharm 400 mg/250 ml soluție perfuzabilă este indicată pentru tratamentul:

- pneumoniei dobândită în comunitate (PDC)
- infecțiilor complicate cutanate și ale țesutului subcutanat (ICCTS).

Moxifloxacina trebuie utilizată numai atunci când utilizarea altor medicamente antibacteriene, frecvent recomandate în tratamentul inițial al acestor infecții, este considerată inadecvată.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

400 mg moxifloxacină administrată în perfuzie intravenoasă o dată pe zi.

Tratamentul intravenos inițial poate fi urmat de tratamentul cu comprimate filmate a 400 mg moxifloxacină, dacă este indicat din punct de vedere clinic.

În studii clinice, majoritatea pacienților au fost transferați la tratamentul oral în decurs de 4 zile (PDC) sau 6 zile (ICCTS).

Durata totală recomandată pentru administrare secvențială (tratament intravenos urmat de tratament oral) este de 7 - 14 zile pentru PDC și 7 - 21 de zile pentru ICCTS.

Populații speciale

Utilizarea în insuficiență renală:

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă sau la pacienții dializați cronic, de exemplu: hemodializați sau cu dializă peritoneală ambulatorie continuă (vezi pct. 5.2).

Utilizarea în insuficiență hepatică:

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

Alte grupe speciale de pacienți:

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

Copii și adolescenți

Moxifloxacină este contraindicată la copii și adolescenți în perioada de creștere. Siguranța și eficacitatea administrării moxifloxacină la copii și adolescenți nu au fost stabilite (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Administrare intravenoasă în perfuzie cu viteză constantă timp de 60 minute (vezi și pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la moxifloxacină, la alte chinolone sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6);
- Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani;
- Pacienți cu antecedente de afecțiuni ale tendoanelor/tulburări determinate de administrarea chinolonelor.

Atât în investigațiile non-clinice cât și la om, după expunerea la moxifloxacină, au fost observate modificări ale electrocardiogramei constând în prelungirea intervalului QT. Din motive de siguranță a administrării, moxifloxacină este contraindicată la pacienții cu:

- prelungire congenitală sau dobândită a intervalului QT;
- tulburări ale electroliților, în special hipokaliemie necorectată;
- bradicardie clinic semnificativă;
- insuficiență cardiacă semnificativă clinic cu fracție de ejeție a ventriculului stâng redusă;
- antecedente de aritmii simptomatice.

Moxifloxacină nu trebuie administrată concomitent cu alte medicamente care determină prelungirea intervalului QT (vezi pct.4.5).

Datorită datelor clinice limitate, moxifloxacină este, de asemenea, contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică (Child Pugh C) și la pacienții cu creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor de 5 ori față de valorile normale.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea Moxifloxacină Rompharm trebuie evitată la pacienții care au prezentat în trecut reacții adverse grave la utilizarea medicamentelor care conțin chinolone sau fluorochinolone (vezi pct. 4.8). Tratamentul acestor pacienți cu Moxifloxacină Rompharm 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, mai ales în infecțiile cu grad scăzut de severitate, trebuie evaluat în raport la informațiile prezentate în secțiunea privind atenționările și precauțiile.

Prelungirea intervalului QTc și prelungirea QTc potențial legată de condițiile clinice

S-a demonstrat că, la anumiți pacienți, moxifloxacina prelungește intervalul QT pe electrocardiogramă. Prelungirea intervalului QT poate crește cu creșterea concentrațiilor plasmatice datorate perfuziei intravenoase rapide. De aceea, durata recomandată de perfuzare de 60 minute nu trebuie să fie scurtată și doza recomandată de 400 mg o dată pe zi nu trebuie depășită. Pentru detalii suplimentare vezi mai jos și, de asemenea, pct. 4.3 și 4.5.

Tratamentul cu moxifloxacină trebuie întrerupt dacă în timpul tratamentului apar semne sau simptome care pot fi asociate cu aritmia cardiacă, cu sau fără modificări ECG.

Moxifloxacina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu orice condiție pre-dispozantă la aritmii cardiace (de exemplu, ischemie miocardică acută), deoarece pot prezenta un risc crescut pentru dezvoltarea de aritmii ventriculare (inclusiv torsada vârfurilor) și stop cardiac. Vezi, de asemenea, pct. 4.3 și 4.5. Moxifloxacina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care utilizează medicamente care pot reduce kaliemia. Vezi, de asemenea, pct. 4.3.

Moxifloxacina trebuie utilizată cu precauție la pacienții aflați sub medicație care poate induce bradicardie semnificativă clinic. Vezi, de asemenea, pct. 4.3.

Femeile și pacienții vârstnici pot fi mai sensibili la efectele medicației de prelungire a intervalului QT, cum este moxifloxacina, de aceea sunt necesare precauții speciale.

Hipersensibilitate/reacții alergice

Hipersensibilitatea și reacțiile alergice au fost raportate pentru fluorochinolone, inclusiv moxifloxacina, după prima administrare. Reacții anafilactice pot avansa la un șoc care poate pune viața în pericol, chiar și după prima administrare. În cazurile cu reacții adverse severe de hipersensibilitate clinică manifestă moxifloxacina trebuie întreruptă și trebuie instituit un tratament adecvat (de exemplu, tratamentul pentru șoc).

Tulburări hepatice severe

Au fost raportate cazuri de hepatită fulminantă legate de administrarea moxifloxacinei, care pot determina 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 astenia cu evoluție rapidă asociată cu icter, urină închisă la culoare, tendință de sângerare sau encefalopatie hepatică. Trebuie efectuate teste și investigații ale funcției hepatice dacă apar semne de disfuncție hepatică.

Reacții adverse cutanate severe

Reacții adverse cutanate severe (SCAR), inclusiv necroliza epidermică toxică (TEN: cunoscută și sub numele de sindromul Lyell), sindromul Stevens Johnson (SJS) și Pustuloza exantematică generalizată acută (AGEP), care ar putea pune viața în pericol sau ar putea fi letale, au fost raportate cu 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, 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, cu utilizarea de moxifloxacină, tratamentul cu moxifloxacină nu trebuie reinițiat la acest pacient în niciun moment.

Pacienți cu predispoziție la convulsii

Chinolonele au potențial convulsivant. Tratamentul cu moxifloxacină trebuie administrat cu precauție la pacienții cu tulburări ale sistemului nervos central (SNC) sau în prezența altor factori de risc care pot să predisună la convulsii sau care scad pragul convulsivant. În caz de convulsii, tratamentul cu moxifloxacină trebuie întrerupt și trebuie instituite măsurile corespunzătoare.

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 Rompharm 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

Au fost raportate cazuri de polineuropatie senzorială sau senzo-motorie rezultând în parestezii, hipoestezii, diestezii sau slăbiciuni, la pacienții care au fost tratați cu chinolone. Pacienții aflați sub tratament cu moxifloxacină trebuie sfătuiți să-și informeze medicul înainte de continuarea tratamentului dacă dezvoltă simptome de neuropatie cum ar fi durere, senzație de arsură, furnicături, amorțeală, slăbiciune, cu scopul de a preveni dezvoltarea unor reacții ireversibile (vezi pct. 4.8).

Reacții psihiatrice

Pot interveni reacții psihiatrice, chiar și după prima administrare de chinolone, inclusiv moxifloxacină. În cazuri foarte rare, depresiile sau reacțiile psihotice au progresat la gânduri de suicid și comportament de autoagresiune, cum ar fi încercările de suicid (vezi pct. 4.8). În eventualitatea în care un pacient dezvoltă astfel de reacții, moxifloxacină trebuie întreruptă și trebuie instituite măsuri corespunzătoare. Se recomandă precauție dacă moxifloxacină trebuie utilizată la pacienți psihotici sau pacienți cu afecțiuni psihiatrice în antecedente.

Diaree asociată cu antibioticele, inclusiv colită

Au fost raportate cazuri de diaree și colită asociate cu antibioticele, inclusiv colită pseudomembranoasă și diaree cu *Clostridium difficile*, la utilizarea antibioticelor cu un spectru larg, inclusiv moxifloxacină; manifestările pot varia de la diaree ușoară la colită letală. Prin urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienți care prezintă diaree în timpul sau după utilizarea moxifloxacină. 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 gravă.

Pacienți cu miastenia gravis

Moxifloxacină trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu miastenie gravis deoarece simptomele pot fi agravate.

Tendinită și ruptură de tendon

Tendinită și ruptura de tendon (mai ales la nivelul tendonului lui Ahile, fără a se limita la acesta), uneori bilaterală, poate surveni în primele 48 ore de la inițierea tratamentului cu chinolone și fluorochinolone, apariția acestora fiind raportată chiar și timp de până la câteva luni de la oprirea tratamentului. Riscul de tendinită și ruptură de tendon este crescut 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, umflare însoțită de durere, inflamație), tratamentul cu moxifloxacină trebuie oprit și trebuie avut în vedere un tratament alternativ. Membrul (membrele) afectat(e) trebuie tratat(e) în mod corespunzător (de exemplu, prin imobilizare). Nu trebuie utilizați corticosteroizi dacă apar semne de tendinopatie.

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

Conform studiilor epidemiologice se raportează un risc crescut de disecție și anevrisme 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 anevrisme 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 anevrism ori de boală congenitală de valvă cardiacă sau la cei cu antecedente de diagnostic de anevrism 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 anevrism 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,
- anevrism 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 anevrisme 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 folosească cu precauție moxifloxacină dacă nu pot susține un aport lichidian adecvat, deoarece deshidratarea poate mări riscul de insuficiență renală.

Tulburări de vedere

Dacă apar tulburări de vedere sau dacă apar orice reacții care afectează ochiul, trebuie informat imediat oftalmologul (vezi pct. 4.7 și 4.8).

Modificări ale valorilor glucozei din sânge

Ca în cazul tuturor fluorochinolonele, au fost raportate la utilizarea moxifloxacinei modificări ale valorilor glucozei din sânge, incluzând atât hipoglicemie și hiperglicemie. La pacienții tratați cu moxifloxacină, disglucemia a apărut predominant la pacienții diabetici vârstnici care primesc tratament concomitent cu un agent oral hipoglicemiant (de exemplu sulfoniluree) sau insulină. La pacienții cu diabet zaharat se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei (vezi pct. 4.8).

Prevenirea reacțiilor de fotosensibilizare

La unii pacienți chinolonele pot să determine reacții de fotosensibilizare. Totuși, studiile au arătat că moxifloxacină prezintă un risc scăzut de apariție a fotosensibilizării. În timpul tratamentului cu moxifloxacină, pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea la radiații UV și/sau la lumina solară puternică și timp îndelungat.

Pacienți cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază

Pacienții cu antecedente heredo-colaterale sau cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază sunt predispuși la apariția reacțiilor hemolitice în timpul tratamentului cu chinolone. De aceea, în cazul acestora moxifloxacină trebuie administrată cu precauție.

Inflamarea țesutului peri-arterial

Soluția perfuzabilă de moxifloxacină este doar pentru administrare intravenoasă. Administrarea intraarterială trebuie evitată deoarece studii preclinice au demonstrat inflamare tisulară peri-arterială după administrarea pe această cale.

Pacienți cu ICCTS speciale

Nu a fost stabilită eficacitatea moxifloxacinei în tratamentul arsurilor grave, fasciitelor, abceselor severe, infecțiilor piciorului diabetic asociate cu osteomieliță.

Interferențe cu testele biologice

Tratamentul cu moxifloxacină poate să determine rezultate fals negative în cazul culturilor de *Mycobacterium spp.* prin suprimarea creșterii micobacteriilor.

Pacienți cu infecții cu SARM

Moxifloxacina nu este recomandată pentru tratamentul infecțiilor cu *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (SARM). În cazul infecțiilor suspectate sau confirmate datorită SARM trebuie inițiat tratamentul cu un agent antibacterian corespunzător (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Datorită reacțiilor adverse asupra cartilajelor animalelor tinere (vezi pct. 5.3), administrarea la copii și adolescenți < 18 ani este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Informații despre excipienți

Acest medicament conține 787 mg (aproximativ 34 mmol) sodiu per doză adică aproximativ 40% din consumul maxim admis zilnic de 2 g de sodiu recomandat de OMS și se consideră că reprezintă sodiu „crescut”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu poate fi exclus un efect aditiv asupra intervalului QT între moxifloxacină și alte medicamente care pot prelungi intervalul QT. Acest efect poate induce un risc crescut de aritmii ventriculare, în special torsada vârfurilor. De aceea, administrarea concomitentă a moxifloxacinei cu oricare dintre următoarele medicamente este contraindicată (vezi de asemenea pct. 4.3):

- antiaritmice din clasa IA (de exemplu: chinidină, hidrochinidină, disopiramidă),
- antiaritmice din clasa III (de exemplu: amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă),
- neuroleptice (de exemplu: fenotiazine, pimozidă, sertindol, haloperidol, sultopridă),
- antidepresive triciclice,
- anumite medicamente antimicrobiene (sparfloxacină, eritromicină intravenos, pentamidină, antimalarice, îndeosebi halofantrină),
- anumite antihistaminice (terfenadină, astemizol, mizolastină),
- alte medicamente (cisapridă, vincamină intravenos, 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.

După administrarea de doze repetate la voluntari sănătoși, moxifloxacina a crescut C_{max} a digoxinei cu aproximativ 30%, fără afectarea ASC sau valorile de echilibru. Nu sunt necesare precauții la asocierea cu digoxina.

În studiile realizate la voluntari cu diabet zaharat, administrarea orală concomitentă a moxifloxacinei cu glibenclamidă a determinat o scădere cu aproximativ 21% a concentrației plasmatice maxime a glibenclamidei. Asocierea glibenclamidă și moxifloxacină poate teoretic să determine o hiperglicemie ușoară și tranzitorie. Totuși, modificările farmacocinetice observate la glibenclamidă nu au determinat modificări ale parametrilor farmacodinamici (glicemie, insulinemie). De aceea, nu a fost observată nici o interacțiune clinic semnificativă între moxifloxacină și glibenclamidă.

Modificări ale INR (International Normalised Ratio)

A fost raportat un mare număr de cazuri demonstrând o creștere a activității anticoagulantelor orale la pacienții cărora li s-au administrat medicamente antibacteriene, în special fluorochinolone, macrolide,

tetraciline, cotrimoxazol și anumite cefalosporine. Factorii de risc par a fi afecțiunile infecțioase și inflamatorii, vârsta și starea generală a pacientului.

În aceste situații, este dificil de evaluat dacă infecția sau tratamentul determină modificări ale INR. O măsură de precauție este monitorizarea mai frecventă a INR. Dacă este necesar, dozarea anticoagulantului oral trebuie să fie ajustată corespunzător.

Studiile clinice nu au demonstrat interacțiuni după administrarea concomitentă a moxifloxacinii cu: ranitidină, probenecid, contraceptive orale, suplimente de calciu, morfină administrată parenteral, teofilină, ciclosporină sau itraconazol.

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

Interacțiunea cu alimentele

Moxifloxacina nu are interacțiuni semnificative clinic cu alimentele, incluzând produsele lactate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța administrării moxifloxacinii la gravide nu a fost stabilită. Studii la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial la om. Datorită riscului experimental de afectare a cartilajelor articulațiilor de susținere la animalele imature de către fluorochinolone și afectări reversibile ale cartilajelor de creștere la copiii tratați cu unele fluorochinolone, moxifloxacina nu trebuie administrată la gravide (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu sunt disponibile date referitoare la femeile care alăptează. Date pre-clinice indică faptul că mici cantități de moxifloxacină sunt secretate în laptele matern. În absența datelor obținute la oameni și datorită riscului experimental de afectare a cartilajelor articulațiilor de susținere la animalele imature de către fluorochinolone, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu moxifloxacină (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Studii la animale nu au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

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

Nu au fost efectuate studii privind efectele moxifloxacinii asupra capacității de a conduce și de a folosi utilaje. Totuși, fluorochinolonele incluzând moxifloxacina pot să determine o scădere a capacității pacientului de a conduce vehicule sau de a manevra utilaje, datorită reacțiilor adverse de la nivelul SNC (de exemplu, amețeli, vezi pct. 4.8) sau pierderi acute și de scurtă durată a conștiinței (sincope, vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să observe cum reacționează la administrarea moxifloxacinii înainte de a conduce vehicule și a manevra utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse observate în studii clinice și reacțiile adverse raportate ulterior punerii pe piață cu moxifloxacină administrare sistemică și clasificate în funcție de frecvența apariției sunt descrise mai jos, sub formă de tabel.

Frecvențele reacțiilor adverse, observate în studiile clinice și care sunt redată în tabelul de mai jos, sunt definite conform convenției MedDRA: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În afară de greață și diaree, toate reacțiile adverse au fost observate cu o frecvență mai mică de 3%.

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Suprainfecții determinate de bacterii rezistente sau fungi, cum sunt: candidoze orale și vaginale				
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie Leucopenie Neutropenie Trombocitopenie Trombocitemie Eozinofilie Timp de protrombină prelungit/INR crescut		Valori crescute ale protrombinei /INR scăzut Agranulocitoză Pancitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacție alergică (vezi pct. 4.4).	Anafilaxie, incluzând foarte rar șoc care poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.4) Edem alergic/edem angioneurotic (incluzând edem laringian care poate 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	
Tulburări psihice*		Reacții anxioase Hiperactivitate psihomotorie/agitație	Labilitate emoțională Depresie (în cazuri foarte rare, poate să ajungă la comportament de autoagresiune, vezi pct. 4.4) Halucinații	Depersonalizare Reacții psihotice (în cazuri foarte rare, poate să ajungă la comportament de autoagresiune, vezi pct. 4.4)	

			Delir		
Tulburări ale sistemului nervos*	Cefalee Amețeli	Parestezii și disestezii Tulburări ale gustului (în cazuri foarte rare, incluzând ageuzie) Confuzie și dezorientare Tulburări ale somnului (în special insomnie) Tremor Vertij Somnolență	Hipoestezie Tulburări ale mirosului (incluzând anosmie) Coșmaruri Tulburări de coordonare (incluzând tulburări de mers, în special determinate de amețeli sau vertij) Convulsii inclusiv de tip grand mal (vezi pct. 4.4) Tulburări ale atenției Tulburări de vorbire Amnezie Neuropatie periferică și polineuropatie	Hiperestezie	
Tulburări oculare*		Tulburări de vedere incluzând diplopie și vedere încețoșată (în special în timpul reacțiilor adverse de la nivelul SNC, vezi pct. 4.4)	Fotofobie	Pierdere tranzitorie a vederii (în special în timpul reacțiilor adverse de la nivelul SNC, vezi pct. 4.4 și 4.7) Uveită și transiluminare acută bilaterală a irisului (vezi pct. 4.4)	
Tulburări acustice și vestibulare*			Tinitus Afectarea auzului inclusiv surditate (de obicei reversibilă)		
Tulburări cardiace**	Prelungirea intervalului QT la pacienții cu	Prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4)	Tahiaritmii ventriculare	Aritmii nespecifice	

	hipokaliemie (vezi pct. 4.3 și 4.4)	Palpitații Tahicardie Fibrilație atrială Angina pectorală	Sincopă (de exemplu pierderea acută și de scurtă durată a conștienței)	Torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4). Stop cardiac (vezi pct. 4.4).	
Tulburări vasculare**		Vasodilatație	Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială	Vasculită	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee (incluzând dispneea din astmul bronșic)			
Tulburări gastrointestinale	Greață Vărsături Dureri gastrointestinale și abdominale Diaree	Anorexie Constipație Dispepsie Flatulență Gastrită Valori serice crescute ale amilazelor	Disfagie Stomatită Colită asociată administrării antibioticelor (incluzând colita pseudo-membranoasă, în cazuri foarte rare, asociată cu complicații care pot să pună viața în pericol, vezi pct. 4.4)		
Tulburări hepatobiliare	Valori serice crescute ale transaminazelor	Insuficiență hepatică (incluzând creșterea LDH) Bilirubinemie crescută Valori serice crescute ale gama-glutamyl-transferazei Valori serice crescute ale fosfatazei alcaline	Icter Hepatită (în special, colestatică)	Hepatită fulminantă putând evolua spre insuficiență hepatică care poate pune viața în pericol (incluzând cazuri letale) (vezi pct. 4.4)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit Erupecie cutanată Urticarie		Reacții buloase de tip sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică (care	Pustuloza exantematică generalizată acută (AGEP)

		Xerodermie		poate pune viața în pericol, vezi pct. 4.4)	
Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și osos*		Artralgie Mialgie	Tendinită (vezi pct. 4.4) Crampe musculare Spasme musculare Slăbiciune musculară	Ruptură de tendon (vezi pct. 4.4) Artrită Rigiditate musculară Exacerbarea simptomelor de miastenia gravis (vezi pct. 4.4)	Rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare		Deshidratare	Afectare renală (incluzând creșterea valorilor serice ale ureei și creatininei) Insuficiență renală (vezi pct. 4.4).		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*	Reacții la locul de injectare și perfuzare	Stare generală de rău (în special astenie sau fatigabilitate) Dureri (incluzând dorsalgii, dureri la nivelul toracelui, pelvisului și extremităților) Transpirație Flebită la locul de injectare (tromboflebite)	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).

Următoarele reacții adverse au o frecvență mai mare de apariție la pacienții cărora li se administrează moxifloxacină intravenos, cu sau fără tratament oral ulterior:

Frecvente: creșterea valorii serice a gama-glutamyltransferazei;

Mai puțin frecvente: tahiaritmii ventriculare, hipotensiune arterială, edem, colita asociată administrării antibioticelor (incluzând colita pseudo-membranoasă, în cazuri foarte rare, asociată cu complicații care pot pune viața în pericol, vezi pct. 4.4), convulsii incluzând convulsii de tip grand-mal (vezi pct. 4.4), halucinații, afectare renală (incluzând creșterea valorilor serice ale ureei și creatininei), insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Au fost cazuri foarte rare ale următoarelor reacții adverse raportate după tratamentul cu alte fluoroquinolone, care pot, de asemenea, să apară în timpul tratamentului cu moxifloxacină: creșterea presiunii intracraniale (incluzând pseudotumor cerebri), hipernatriemie, hipercalcemie, hemoliză, reacții de fotosensibilizare (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 al intervalului QT. Administrarea concomitentă a cărbunelui activat cu 400 mg moxifloxacină oral sau intravenos va scădea biodisponibilitatea sistemică a medicamentului cu mai mult de 80%, respectiv 20%.

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: chinolone antibacteriene, fluoroquinolone, codul ATC: J01MA14

Mecanism de acțiune

Moxifloxacină inhibă acțiunea topoisomerazei II (ADN-giraza) și topoisomerazei IV bacteriene, care sunt necesare pentru replicarea, transcrierea și refacerea ADN-ului bacterian.

FD/FC

Fluoroquinolonele au acțiune bactericidă dependentă de concentrația plasmatică.

Studiile farmacologice efectuate cu fluoroquinolone în modelele de infecții la animale și în studiile clinice la om indică ca determinant principal al eficacității raportul ASC_{24}/CMI .

Mecanism de rezistență

Rezistența la fluoroquinolone este dobândită prin mutații ale ADN giraza și topoisomeraza IV. Alte mecanisme ale rezistenței bacteriene pot include supra-exprimarea pompelor de eflux, impermeabilitatea membranei bacteriene la fluoroquinolone, protecția ADN girazei protein-mediata. Este posibilă rezistența încrucișată a moxifloxacinei cu alte fluoroquinolone. Acțiunea moxifloxacinei nu este afectată de mecanismul de rezistență care este specific medicamentelor antibacteriene din celelalte clase.

Valori critice

Studiile EUCAST pentru limitele concentrației minime inhibitorii (CMI) în mg/l și valorile critice măsurate în mm (metoda de testare de tip disc de difuzie) ale moxifloxacinii (01.01.2012):

Microorganism	Sensibil	Rezistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> grupele A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l ≥ 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
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 parametrilor farmacocinetici/farmacodinamici și sunt independente de distribuția CMI la o anumită specie. Sunt utilizate numai la speciile cărora nu li s-au determinat valorile critice dependente de specie și nu se utilizează la speciile ale căror criterii de interpretare urmează să fie determinate (anaerobe gram-negative).		

Sensibilitate microbiologică

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în timp pentru speciile selecționate și sunt necesare informații locale privind rezistența, în special pentru tratarea infecțiilor severe. Este necesar să se ceară sfatul experților asupra prevalenței locale a rezistenței în cazul în care utilitatea unui antibacterian în unele tipuri de infecții este îndoielnică.

Specii obișnuit sensibile:

Microorganisme aerobe gram-pozitiv

Staphylococcus aureus *+

Streptococcus agalactiae (grup B)

Grupul *Streptococcus milleri** (*S. anginosus*, *S. constellatus* și *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes** (grupa A)

Grupul *Streptococcus viridans* (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*)

Microorganisme aerobe Gram-negativ

*Haemophilus influenzae**

Legionella pneumophila

Acinetobacter baumannii

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis**

Microorganisme anaerobe

Prevotella spp.

Alte microorganisme

*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae**

Coxiella burnetii

*Mycoplasma pneumoniae**

Specii la care rezistența dobândită poate constitui o problemă:**Microorganisme aerobe gram-pozitiv***Enterococcus faecalis***Enterococcus faecium****Microorganisme aerobe gram-negativ***Enterobacter cloacae* **Escherichia coli**#*Klebsiella pneumoniae**#*Klebsiella oxytoca**Proteus mirabilis****Microorganisme anaerobe***Bacteroides fragilis****Microorganisme cu rezistență înăscută:****Microorganisme aerobe gram-negativ***Pseudomonas aeruginosa*

*eficacitatea a fost demonstrată în mod satisfăcător în studii clinice.

+ *S. aureus* rezistent la meticilină, are o probabilitate mai mare de a prezenta rezistență la fluorochinolone. S-a raportat o rată de rezistență la moxifloxacină a *S. aureus* rezistent la meticilină >50%.

#tulpinile producătoare de beta-lactamază sunt obișnuit rezistente la fluorochinolone.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și biodisponibilitate

După o oră de perfuzare intravenoasă a unei doze unice de 400 mg, au fost observate concentrații plasmatiche maxime de aproximativ 4,1 mg/l la sfârșitul perfuziei, corespunzând la o creștere medie de aproximativ 26% în comparație cu cele observate după administrarea orală (3,1 mg/ml). Valoarea ASC de aproximativ 39 mg-oră/l după administrare intravenoasă este doar puțin mai mare decât cea observată după administrare orală (35 mg-oră/l), în concordanță cu biodisponibilitatea absolută de aproximativ 91%.

La pacienți, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă sau sex în cazul administrării intravenoase a moxifloxacinii.

Farmacocinetica este lineară pentru intervalul 50-1200 mg în doză orală unică, până la 600 mg în doză intravenoasă unică și până la 600 mg o dată pe zi timp de 10 zile.

Distribuție

Moxifloxacina este distribuită rapid în spațiile extravasculare. La starea de echilibru, volumul de distribuție (V_{ss}) este de aproximativ 2 l/kg. Experimentele *in vitro* și *ex vivo* au arătat o legare de proteine de aproximativ 40-42%, independent de concentrația medicamentului. Moxifloxacina este legată îndeosebi de albumina serică.

Concentrații maxime (medii geometrice) de 5,4 mg/kg și 20,7 mg/l au fost atinse în mucoasa bronșică respectiv în lichidul care tapetează epiteliul alveolelor pulmonare, la 2,2 ore după administrarea unei doze orale. Concentrația maximă corespunzătoare în macrofagele alveolare a fost de 56,7 mg/kg. A fost observată o concentrație de 1,75 mg/l în lichidul vezicular, la 10 ore după administrarea unei doze intravenoase. În lichidul interstițial au fost determinate profiluri ale concentrației în funcție de timp similare celor din plasmă, concentrația maximă pentru fracțiunea nelegată a fost de 1 mg/l (medie geometrică) la aproximativ 1,8 ore după administrarea intravenoasă.

Metabolizare

Moxifloxacina suferă biotransformare de fază II și este excretată pe cale renală (aproximativ 40%) și biliară/materii fecale (aproximativ 60%) ca medicament nemetabolizat precum și sub forma unui compus sulfonic (M1) și unui glucuronid (M2). M1 și M2 sunt singurii metaboliți semnificativi la om, ambii fiind microbiologic inactivi.

În faza clinică I și în studiile *in vitro* nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice metabolice cu alte medicamente aflate în faza I a biotransformării implicând și enzimele citocromului P450. Nu sunt indicii ale metabolizării oxidative.

Eliminare

Moxifloxacina este eliminată din plasmă cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică de aproximativ 12 ore. Valoarea medie a clearance-ului total aparent după o doză de 400 mg este cuprinsă în intervalul 179-246 ml/min. După o doză de 400 mg administrată prin perfuzie intravenoasă, recuperarea din urină a medicamentului nemetabolizat a fost de aproximativ 22%, iar din materiile fecale de aproximativ 26%. Recuperarea dozei (medicament nemetabolizat și metaboliți) a totalizat aproximativ 98% după administrarea intravenoasă a medicamentului. Clearance-ul renal este cuprins între 24 - 53 ml/min, sugerând o reabsorbție tubulară parțială a medicamentului. Administrarea concomitentă a moxifloxacinei cu ranitidină sau probenecid nu a modificat clearance-ul renal al medicamentului.

Parametrii farmacocinetici ai moxifloxacinei nu sunt semnificativ modificați la pacienții cu insuficiență renală (pentru un clearance al creatininei > 20ml/min și 1,73m²). Când funcția renală se deteriorează, concentrația metabolitului M2 (glucuronid) crește de până la 2,5 ori (la un clearance al creatininei < 30 ml/min și 1,73 m²).

Pe baza studiilor de farmacocinetică efectuate până în prezent la pacienții cu insuficiență hepatică (Child-Pugh A, B), nu se poate face o diferență clară a farmacocineticii moxifloxacinei la aceștia comparativ cu voluntarii sănătoși. Insuficiența hepatică a fost asociată cu o expunere plasmatică mai mare la metabolitul M1, în timp ce expunerea la medicamentul nemetabolizat a fost comparabilă cu cea a voluntarilor sănătoși. Experiența utilizării clinice a moxifloxacinei la pacienții cu insuficiență hepatică este insuficientă.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii convenționale cu administrare de doze repetate, moxifloxacina a demonstrat toxicitate hepatică și hematologică la rozătoare și nerozătoare. La maimuțe au fost observate efecte toxice asupra SNC. Aceste efecte au survenit după administrarea de doze mari de moxifloxacină sau după un tratament îndelungat.

La câine, dozele orale mari (≥60 mg/kg) au condus la concentrații plasmatice ≥20 mg/l și au determinat modificări ale electroretinogramei și în cazuri izolate, atrofia retinei.

După administrare intravenoasă, datele privind toxicitatea sistemică au fost mai pronunțate atunci când moxifloxacina a fost administrată prin injecție *in bolus* (45 mg/kg), dar nu au fost observate când moxifloxacina (40 mg/kg) a fost administrată prin perfuzare lentă timp de 50 minute.

După injecția intra-arterială au fost observate modificări inflamatorii implicând țesutul moale peri-arterial, sugerând că administrarea intra-arterială a moxifloxacinei trebuie evitată.

Moxifloxacina a fost genotoxică în testele *in vitro* utilizând bacterii sau celule de la mamifere. Prin testele *in vivo*, nu s-a evidențiat genotoxicitate chiar dacă s-au utilizat doze foarte mari de moxifloxacină. Moxifloxacina a fost necarcinogenică, într-un studiu inițiere/promovare la șobolan.

In vitro, moxifloxacina a demonstrat proprietăți electrofiziologice cardiace care pot determina prelungirea intervalului QT chiar și la concentrații mari.

După administrarea intravenoasă a moxifloxacinei la câine (30 mg/kg perfuzate timp de 15 minute, 30 minute sau 60 minute) gradul prelungirii intervalului QT a fost determinat net de durata perfuzării, adică, cu cât este mai scurt timpul de perfuzare cu atât este mai pronunțată prelungirea intervalului QT. Nu s-a constatat o prelungire a intervalului QT când o doză de 30 mg/kg a fost perfuzată timp de 60 minute.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale (șobolan, iepure și maimuță) arată că moxifloxacina traversează placentă. Studii 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 de 20 mg/kg i.v. care a fost asociată cu toxicitate maternă severă. A fost constatată o creștere a incidenței avorturilor la maimuță și iepure la concentrațiile plasmatiche terapeutice la om.

Chinolonele, inclusiv moxifloxacina, sunt cunoscute ca fiind cauzatoare de leziuni la nivelul cartilajelor articulațiilor majore diartrodiale la animalele imature.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acid clorhidric sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis:

5 ani

După diluare:

Stabilitatea chimică și fizică în uz după diluare a fost demonstrată pentru o oră la temperaturi sub 25°C (dar nu mai puțin de 15°C).

Din punct de vedere microbiologic produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, responsabilitatea privind durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare revin utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi sub 15°C.

La temperaturi scăzute se poate produce precipitarea soluției perfuzabile, care se va redizolva la temperatura camerei. De aceea nu se recomandă păstrarea soluției perfuzabile la temperaturi sub 15°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon a 250 ml soluție perfuzabilă, din sticlă transparentă cu dop din cauciuc clorobutitic sau bromobutitic și capac detașabil din aluminiu prevăzut cu disc din plastic.

Cutie cu 5 flacoane a 250 ml soluție perfuzabilă, din sticlă transparentă cu dop din cauciuc clorobutitic sau bromobutitic și capac detașabil din aluminiu prevăzut cu disc din plastic.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament este destinat unei singure administrări.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Soluția perfuzabilă de Moxifloxacină Rompharm 400 mg/250 ml s-a dovedit compatibilă cu următoarele soluții perfuzabile: clorură de sodiu 0,9%, clorură de sodiu 5,85%, soluție de glucoză 5% și 10%, soluție Ringer și soluție Ringer lactat.

Moxifloxacina soluție perfuzabilă nu trebuie administrată concomitent cu alte medicamente. Medicamentul nu trebuie utilizat dacă soluția conține particule vizibile sau este tulbure.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14557/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.