

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kimoks 400 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține moxifloxacină 400 mg (sub formă de clorhidrat).

Excipient cu efect cunoscut: galben amurg (E110).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3 FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate de culoare portocaliu deschis, biconvexe, ovale, marcate o linie mediană pe una dintre fețe.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Dimensiunile fiecărui comprimat sunt de aproximativ 20 mm x 8 mm.

4 DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kimoks 400 mg comprimate filmate este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții bacteriene provocate de bacterii sensibile la moxifloxacină, la pacienți cu vârsta de cel puțin 18 ani (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

În următoarele indicații, Moxifloxacina trebuie administrată numai atunci când utilizarea altor medicamente antibacteriene, frecvent recomandate în tratamentul acestor infecții, este considerată inadecvată:

- Sinuzită bacteriană acută (diagnosticată în mod adecvat)
- Exacerbare acută a bolii pulmonare obstructivă cronică incluzând bronșita (diagnosticată în mod adecvat)

În următoarele indicații, moxifloxacina trebuie utilizată numai atunci când se consideră inadecvată utilizarea unor medicamente antibacteriene care sunt de obicei recomandate pentru tratamentul inițial al acestor infecții sau când aceștia nu au reușit.

- Pneumonie dobândită în colectivitate, cu excepția cazurilor severe
 - Afecțiuni inflamatorii pelviene ușoare până la moderate (infecții ale tractului genital superior feminin, inclusiv salpingite și endometrite) fără abcese tubo-ovariene sau pelviene asociate.
- Kimoks 400 mg comprimate filmate nu este recomandat în monoterapie în afecțiunile inflamatorii pelviene ușoare până la moderate, dar trebuie administrat 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 rezistența *Neisseria gonorrhoeae* poate fi exclusă (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Kimoks 400 mg comprimate filmate poate fi utilizat, de asemenea, 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 colectivitate
- Infecții complicate ale pielii și structurilor cutanate

Kimoks 400 mg comprimate filmate nu trebuie administrat în tratamentul inițial al oricărei infecții cutanate sau a structurilor cutanate sau al pneumoniei severe dobândite în colectivitate.

Trebuie avute în vedere ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze (adulți)

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

Insuficiență renală/hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă sau la pacienții cronici care 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).

Alte grupe speciale de pacienți

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

Copii și adolescenți

Moxifloxacina este contraindicată la copii și adolescenți (< 18 ani).

Nu s-au determinat eficacitatea și siguranța moxifloxacinei la copii și adolescenți (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Comprimatul filmat trebuie înghițit întreg, cu o cantitate suficientă de lichid și se poate administra independent de orarul meselor.

Durata de administrare

Kimoks 400 mg comprimate filmate trebuie administrat conform următoarelor intervale de administrare a tratamentului:

- Exacerbare acută a bolii pulmonare obstructive cronice incluzând bronșita 5 – 10 zile
- Pneumonie dobândită în colectivitate 10 zile
- Sinuzită bacteriană acută 7 zile
- Afecțiuni inflamatorii pelviene ușoare până la moderate 14 zile

Kimoks 400 mg comprimate filmate a fost evaluat în cadrul studiilor clinice pentru perioade de tratament de maximum 14 zile.

Terapie secvențială (administrare intravenoasă urmată de administrare orală)

În cadrul studiilor clinice privind terapia secvențială, majoritatea pacienților au trecut de la tratamentul intravenos la cel oral în decurs de 4 zile (în cazul pneumoniei dobândite în colectivitate) sau de 6 zile (în cazul infecțiilor complicate cutanate sau ale structurilor cutanate). Durata totală recomandată pentru tratamentul intravenos și oral este de 7 -14 zile pentru pneumonia dobândită în colectivitate și de 7-21 zile pentru infecții complicate ale pielii și ale structurilor cutanate.

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

4.3. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la alte chinolone sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).
- Pacienți cu vârsta sub 18 ani.
- Pacienți cu antecedente de boli/afecțiuni ale tendoanelor, asociate tratamentului cu chinolone.

Atât în investigațiile preclinice cât și în studiile efectuate la om, au fost observate modificări ale electrocardiografei ca urmare a expunerii la moxifloxacină, sub forma prelungirii intervalului QT. Prin urmare, din motive legate de siguranța medicamentului, moxifloxacina este contraindicată la pacienții cu:

- Prelungire a intervalului QT congenitală sau dobândită diagnosticată
- Tulburări electrolitice, în special hipokaliemie necorectată
- Bradicardie relevantă din punct de vedere clinic
- Insuficiență cardiacă relevantă clinic, cu scădere 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).

Din cauza datelor clinice limitate, moxifloxacina este contraindicată, de asemenea, la pacienții cu insuficiență hepatică (clasificarea Child Pugh C) și la pacienții cu concentrații plasmatice ale transaminazelor crescute >5 ori față de 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 moxifloxacina 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 posibilă prelungire a QTc

La unii pacienți, s-a demonstrat că moxifloxacina prelungeste intervalul QTc pe electrocardiogramă. La analiza ECG-urilor obținute în cadrul programului de studii clinice, prelungirea QTc la administrarea moxifloxacinei a fost de $6 \text{ ms} \pm 26 \text{ ms}$, 1,4% comparativ cu momentul inițial.

Deoarece intervalul QTc la momentul 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.

Medicamentele care pot scădea concentrațiile plasmatice de potasiu trebuie administrate cu precauție la pacienții cărora li se administrează moxifloxacină (vezi, de asemenea, pct 4.3 și 4.5).

Moxifloxacina trebuie administrată cu precauție la pacienții cu afecțiuni proaritmogene curente (în special femei și pacienți vârstnici), cum sunt ischemia acută miocardică sau prelungirea intervalului QT, deoarece poate duce la un risc crescut de aritmii ventriculare (inclusiv torsada vârfurilor) și stop cardiac (vezi, de

asemenea, pct. 4.3). Gradul prelungirii intervalului QT poate crește în funcție de concentrația plasmatică a medicamentului. Ca urmare, doza recomandată nu trebuie depășită.

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

Hipersensibilitate/reacții alergice

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate și reacții alergice la fluorochinolone, inclusiv moxifloxacină, după prima administrare. Chiar de la prima administrare, reacțiile anafilactice pot evolua până la șoc cu risc vital. În cazul unor manifestări clinice de reacții de hipersensibilitate severe, tratamentul cu moxifloxacină trebuie întrerupt și trebuie început un tratament adecvat (de exemplu tratamentul șocului).

Tulburări hepatice severe

În cazul administrării moxifloxacinei au fost raportate cazuri de hepatită fulminantă, cu posibilă evoluție spre 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 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 AGEP, cu utilizarea de moxifloxacină, tratamentul cu moxifloxacină nu trebuie reinițiat la acest pacient în niciun moment.

Pacienții cu predispoziție la crize convulsive

Despre chinolone se cunoaște faptul că declanșează crize convulsive. Trebuie administrate cu precauție la pacienții cu tulburări ale SNC sau cu alți factori de risc care pot predispuce la crize convulsive sau care scad pragul de declanșare al acestora. În cazul dezvoltării crizelor convulsive, tratamentul cu moxifloxacină trebuie întrerupt și trebuie adoptate măsuri adecvate.

Reacții adverse grave prelungite, invalidante și potențial ireversibile

Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse grave prelungite (care persista timp de luni sau ani), invalidante și potențial ireversibile, care afectează diferite sisteme din organism, uneori fiind implicate mai multe sisteme (musculo-scheletic, nervos, psihic și senzitiv), la pacienții cărora li s-au administrat chinolone și fluorochinolone, indiferent de vârsta lor și factorii de risc pre-existenți. Administrarea moxifloxacinei trebuie întreruptă imediat la primele semne sau simptome ale oricărei reacții adverse grave și pacienții trebuie sfătuiți să contacteze medicul pentru recomandări.

Neuropatie periferică

La pacienții tratați cu chinolone și fluorochinolone, inclusiv moxifloxacină, au fost raportate cazuri de polineuropatie senzitivă sau senzitivo-motorie, care au dus la parestezii, hipoestezii, disestezii sau slăbiciune. Pacienții cărora li se administrează tratament cu moxifloxacină trebuie sfătuiți să se adreseze medicului înainte de continuarea tratamentului, în cazul în care apar simptome de neuropatie, cum sunt durere, senzație de arsură, furnicături, amorțeală sau slăbiciune, pentru a preveni riscul dezvoltării unor potențiale tulburări ireversibile (vezi pct. 4.8).

Reacții psihice

Reacțiile psihice pot să apară chiar după prima administrare a chinolonei, inclusiv a moxifloxacinii. În cazuri foarte rare, reacțiile depresive sau psihotice au progresat până la ideea suicidară și comportament de auto-vătămare, cum sunt tentativele de suicid (vezi pct. 4.8). În cazul în care pacientul dezvoltă aceste reacții, trebuie întrerupt tratamentul cu moxifloxacină și adoptate măsurile adecvate. Se recomandă prudență în cazul în care moxifloxacina trebuie administrată la pacienții cu tulburări psihotice sau cu antecedente de boli psihice.

Diaree asociată administrării de antibiotice, inclusiv colită

La administrarea antibioticelor cu spectru larg, inclusiv moxifloxacină, au fost raportate cazuri de diaree asociată cu antibioticele (DAA) și de colită asociată cu antibioticele (CAA), inclusiv colită pseudomembranoasă și diaree asociată cu *Clostridium difficile*; 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 administrarea moxifloxacinii. În cazul în care DAA sau CAA este suspectată sau confirmată, trebuie întrerupt tratamentul curent cu medicamente antibacteriene, inclusiv moxifloxacină și trebuie adoptate imediat măsuri terapeutice adecvate.

În plus, trebuie luate măsuri adecvate de control al infecției, pentru a scădea riscul de transmitere al acesteia. Medicamentele anti-peristaltice sunt contraindicate la pacienții care dezvoltă diaree gravă.

Pacienți cu miastenia gravis

Moxifloxacina trebuie administrată cu precauție la pacienții cu miastenia gravis, deoarece este posibilă exacerbarea simptomelor.

Tendinită și ruptură de tendon

Tendinita 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 (vezi pct 4.3 și 4.8). 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 aneurisme de aortă, regurgitare la nivelul valvelor cardiace/incompetență a valvelor cardiace.

Aneurism și disecție aortică

Studiile epidemiologice au raportat un risc crescut de aneurism aortic și disecție de aorta 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).

Prin urmare, fluorochinolonele trebuie utilizate numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc și după luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente familiale de boală aneurismală sau la pacienții diagnosticați cu aneurism aortic ori de boală congenitală de valve cardiace și / sau disecție de aortă ori boală valvulară cardiacă, sau în prezența altor factori de risc sau condiții predispozante 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, Sindromul Marfan sau, sindromul Ehlers-Danlos, sindrom Turner , boala Behcet, hipertensiunea 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 aneurisme de aortă, precum și de ruptură, poate fi crescut la pacienții tratați concomitent cu corticosteroizi cu administrare sistemică.

În caz de durere bruscă de abdomen, piept sau spate, pacienții trebuie sfătuiți să consulte imediat un medic într-un departament de urgență

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 membrilor inferioare.

Pacienți cu insuficiență renală

Pacienților vârstnici cu tulburări renale trebuie să li se administreze cu precauție moxifloxacină în cazul în care nu pot menține un aport lichidian adecvat, deoarece deshidratarea poate crește riscul de insuficiență renală.

Tulburări de vedere

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

Oscilații ale glicemiei

Ca și în cazul tuturor quinolonelor, au fost raportate în asociere cu moxifloxacină, oscilații ale glicemiei, incluzând atât hipoglicemie cât și hiperglicemie (vezi pct. 4.8), La pacienții tratați cu moxifloxacină, oscilații ale glicemiei s-au observat predominant la pacienții diabetici vârstnici care primesc tratament concomitent cu un medicament hipoglicemiant oral (de exemplu, sulfoniluree) sau cu insulină. Au fost raportate cazuri de comă hipoglicemică. Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei la pacienții diabetici.

Prevenirea reacțiilor de fotosensibilitate

S-a observat faptul că chinolonele determină reacții de fotosensibilitate la pacienți. Cu toate acestea, unele studii au arătat faptul că moxifloxacină prezintă un risc mai mic de a induce fotosensibilitate.

Totuși, pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea la radiații UV sau la lumina solară puternică și/sau prelungită în timpul tratamentului cu moxifloxacină.

Pacienți cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază

Pacienții cu antecedente familiale sau cu deficit de glucozo- 6-fosfat dehidrogenază sunt predispuși la apariția reacțiilor hemolitice în timpul tratamentului cu chinolone. Prin urmare, moxifloxacină trebuie administrată cu precauție la acești pacienți.

Pacienți cu boală inflamatorie pelviană

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

Boala inflamatorie pelviană poate fi cauzată de *Neisseria gonorrhoeae* rezistentă la fluorochinolone. Prin urmare, în aceste cazuri moxifloxacină trebuie administrată concomitent cu un alt antibiotic adecvat (de exemplu o cefalosporină), cu excepția cazului în care poate fi exclusă rezistența la moxifloxacină a

Neisseria gonorrhoeae. În cazul în care nu se observă o ameliorare clinică după 3 zile de tratament, terapia trebuie reevaluată.

Pacienți cu infecții complicate ale pielii și structurilor cutanate (ICPSC) speciale

Nu a fost stabilită eficacitatea clinică a moxifloxacinii administrate intravenos în tratamentul infecțiilor severe asociate arsurilor, fascitei și infecțiilor piciorului diabetic cu osteomielită.

Interferența cu testele biologice

Tratamentul cu moxifloxacină poate interfera cu testul de cultură pentru *Mycobacterium spp.* prin suprimarea creșterii micobacteriene, ceea ce determină rezultate fals negative la probele luate de la pacienții tratați cu moxifloxacină în mod curent.

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

Moxifloxacina nu este recomandată pentru tratamentul infecțiilor cu SARM. În cazul unei infecții suspectate sau confirmate cu SARM, trebuie început 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 moxifloxacinii este contraindicată la copii și adolescenți < 18 ani (vezi pct. 4.3).

Kimoks 400 mg comprimate filmate conține lac de aluminiu galben amurg (E110): poate provoca reacții alergice.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni cu medicamente

Nu poate fi exclus un efect aditiv de prelungire a intervalului QT atunci când se administrează moxifloxacină concomitent cu alte medicamente care pot prelungi intervalul QTc. Aceasta poate duce la creșterea riscului de aritmii ventriculare, inclusiv torsada vârfurilor. De aceea, administrarea concomitentă a moxifloxacinii împreună cu oricare dintre următoarele medicamente este contraindicată (vezi, de asemenea, pct 4.3):

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

Moxifloxacina trebuie administrată cu precauție la pacienții tratați cu medicamente ce pot scădea potasemia (de exemplu diuretice de ansă și tiazidice, laxative și clisme [în doze mari], corticosteroizi, amfotericină B) sau medicamente asociate cu bradicardie clinic semnificativă.

Trebuie lăsat un interval de aproximativ 6 ore între administrarea medicamentelor care conțin cationi bivalenți sau trivalenți (de exemplu antiacide care conțin magneziu sau aluminiu, comprimate de didanozină, sucralfat și medicamente care conțin fer sau zinc) și administrarea moxifloxacinii.

Utilizarea concomitentă de cărbune activat împreună cu moxifloxacină administrată oral în doză de 400 mg a dus la prevenirea semnificativă a absorbției medicamentului și la reducerea biodisponibilității

sistemice a acestuia cu mai mult de 80%. Ca urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă a celor două medicamente (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 concentrațiile minime. Nu sunt necesare precauții în cazul administrării concomitente cu digoxina.

În cadrul studiilor efectuate la voluntari cu diabet zaharat, administrarea concomitentă a moxifloxacinei pe cale orală împreună cu glibenclamidă a dus la o scădere cu aproximativ 21% a concentrației plasmatice maxime ale glibenclamidei. Administrarea concomitentă a glibenclamidei cu moxifloxacina poate determina teoretic hiperglicemie ușoară și tranzitorie. Cu toate acestea, modificările farmacocinetice observate în cazul administrării concomitente a glibenclamidei nu au dus la modificări ale parametrilor farmacodinamici (glicemie, insulină). Prin urmare, nu a fost observată nicio interacțiune relevantă din punct de vedere clinic între moxifloxacină și glibenclamidă.

Modificări ale INR-ului

A fost raportat un mare număr de cazuri care demonstrează o creștere a activității anticoagulantelor orale la pacienții cărora li s-au administrat concomitent medicamente antibacteriene, în special fluorochinolone, macrolide, tetraciline, cotrimoxazol și unele cefalosporine. Afecțiunile infecțioase și inflamatorii, vârsta și starea generală a pacientului par a fi factori de risc. În aceste circumstanțe este dificil de evaluat dacă infecția sau tratamentul au provocat modificări ale INR-ului (International Normalised Ratio). O măsură de precauție ar putea fi reprezentată de monitorizarea mai frecventă a INR-ului. Dacă este necesar, doza de anticoagulant cu administrare orală trebuie ajustată în mod corespunzător.

În cadrul studiilor clinice nu s-au evidențiat interacțiuni după administrarea concomitentă a moxifloxacinei împreună cu: ranitidină, probenecid, contraceptive orale, suplimente de calciu, morfină administrată parenteral, teofilină sau itraconazol.

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

Interacțiuni cu alimentele

Moxifloxacina nu prezintă interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu alimentele, inclusiv cu alimentele lactate.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Nu a fost evaluată siguranța administrării moxifloxacinei în timpul sarcinii la om. Studiile efectuate la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3.) Riscul potențial pentru om este necunoscut. Moxifloxacina nu trebuie administrată la femeile gravide, din cauza riscului observat în condiții experimentale cu privire la efectul dăunător al fluorochinolonei asupra cartilajului de creștere la animalele imature și leziunile articulare reversibile descrise la copiii tratați cu anumite fluorochinolone (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu sunt disponibile date privind perioada de lactație sau de alăptare la femei. Datele pre-clinice indică faptul că mici cantități de moxifloxacină sunt secretate în lapte. În absența datelor la om și din cauza riscului de deteriorare a cartilajului de creștere la animalele imature, observat în condiții experimentale, în urma administrării fluorochinolonei, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu moxifloxacină (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat afectarea fertilității (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 vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, fluorochinolonele, inclusiv moxifloxacina, pot determina o scădere a capacității pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, din cauza reacțiilor adverse de la nivelul SNC (de exemplu amețeli, pierdere acută și tranzitorie a vederii, vezi pct. 4.8) sau pierdere bruscă și de scurtă durată a stării de conștiență (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

Mai jos sunt prezentate reacțiile adverse observate în toate studiile clinice efectuate cu moxifloxacină 400 mg (administrată oral sau în terapie secvențială) și derivate din raportările după punerea medicamentului pe piață, enumerate în funcție de frecvența de apariție:

Cu excepția stării de greață și a diareei, toate reacțiile adverse au fost observate cu o frecvență sub 3%.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite astfel:

- 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 ($< 1/10000$)
- cu frecvență necunoscut (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscut (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	Suprainfecții din cauza bacteriilor sau fungilor rezistente(ți) de exemplu candidoză orală și vaginală.				
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie Leucopenie(i) Neutropenie Trombocitopenie Trombocitemie Eozinofilie sanguină Timp de protrombină		Timp de protrombină crescut/INR scăzut Agranulocitoză Pancitopenie	

		prelungit/INR crescut			
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții alergice (vezi pct. 4.4)	Anafilaxie, inclusiv cu risc vital, foarte rar Șoc (vezi pct. 4.4) Edem alergic/ angioedem (inclusiv edem laringian cu posibil risc vital, 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 de anxietate Hiperactivitate psihomotorie/ agitație	Labilitate emoțională Depresie (în cazuri foarte rare poate culmina în comportament de auto-vătămare, cum sunt ideeația /gândurile suicidare sau tentativele de suicid, vezi pct. 4.4) Halucinații Delir	Depersonalizare Reacții psihotice (pot culmina în comportament de auto-vătămare, cum sunt ideeația /gândurile suicidare sau tentativele de suicid, vezi pct. 4.4)	
Tulburări ale sistemului nervos*	Cefalee Amețeli	Parestezie și disestezie Tulburări ale gustului (inclusiv ageuzie în cazuri foarte rare) Confuzie și dezorientare Tulburări de somn	Hipoestezie Tulburări ale mirosului (inclusiv anosmie) Vise anormale Tulburări de coordonare (inclusiv tulburări de	Hiperestezie	

		(mai ales insomnie) Tremor Vertij Somnolență	mers, în special din cauza amețelilor sau vertijului) Crize convulsive inclusiv convulsii de tip grand mal (vezi pct. 4.4) Tulburări de atenție Tulburări de vorbit Amnezie Neuropatie periferică și polineuropatie		
Tulburări oculare*		Tulburări de vedere inclusiv diplopie și vedere încețoșată (în special în cazul reacțiilor la nivelul SNC, vezi pct. 4.4)	Fotofobie	Pierdere tranzitorie a vederii (în special în cazul reacțiilor la nivelul SNC, vezi pct. 4.4 și 4.7) Uveită și transiluminare bilaterală acută a irisului(vezi pct. 4.4)	
Tulburări acustice și vestibulare*			Tinitus Tulburare auditivă inclusiv surditate (de obicei reversibilă)		
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 (pierdere bruscă și de scurtă durată a conștienței)	Aritmii 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 mediastinale		Dispnee (inclusiv tulburări astmatice)			
Tulburări gastro-intestinale	Greață Vărsături Tulburări gastro-intestinale și abdominale Diaree	Scădere a apetitului alimentar și a consumului de alimente Constipație Dispepsie Flatulență Gastrită Creșterea concentrației plasmatică a amilazei	Disfagie Stomatită Colită asociată antibioticelor (inclusiv colită pseudomembra noasă, în cazuri foarte rare asociată cu complicații cu risc vital, vezi pct. 4.4)		
Tulburări hepatobiliare	Creșteri ale transaminazelor	Insuficiență hepatică (inclusiv creșteri ale LDH) Creșteri ale bilirubinemiei Creșteri ale gamaglutamiltransferazei Creștere a fosfatazei alcaline	Icter Hepatită (mai ales colestatică)	Hepatită fulminantă (poate duce la insuficiență hepatică cu risc vital (inclusiv cazuri letale, vezi pct. 4.4)	
Afecțiuni ale pielii și ale țesutului subcutanat		Prurit Erupție cutanată tranzitorie Urticarie Xerodermie		Reacții buloase la nivelul pielii de tip sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică (cu risc vital potențial, vezi pct. 4.4)	Pustuloza exantematică generalizată acută (AGEP)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*		Artralgie Mialgie	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 miastenia gravis (vezi pct. 4.4)	Rabdomioliză
Tulburări renale		Deshidratare	Insuficiență renală (inclusiv		

și ale căilor urinare			creștere a azotemiei și creatininemiei) Insuficiență renală (vezi pct. 4.4)		
Tulburări generale și ale locului de administrare*		Stare generală de rău (mai ales astenie sau oboseală) Afecțiuni dureroase (inclusiv durere la nivel lombar, toracic, pelvian și la nivelul extremităților) Transpirații	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 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. 4.4).

Au fost raportate cazuri foarte rare ale următoarelor reacții adverse după tratamentul cu alte fluorochinolone, care pot, de asemenea, să apară 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 selectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii 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 adoptarea unor măsuri specifice după supradozajul accidental. În caz de supradozaj trebuie aplicat tratamentul simptomatic. Monitorizarea ECG trebuie efectuată din cauza posibilității de prelungire a intervalului QT. Administrarea concomitentă a cărbunelui activat împreună cu moxifloxacină

400 mg administrată pe cale orală va scădea biodisponibilitatea sistemică a medicamentului cu peste 80%. Administrarea cărbunelui activat la scurt timp după începerea 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, fluororquinolone, codul ATC: J01MA14

Mecanism de acțiune

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

Acțiunea bactericidă a moxifloxacinei rezultă din inhibarea ambelor topoisomerase de tip II (ADN girază și topoisomeraza IV), necesare pentru replicarea, transcripția și repararea ADN-ului bacterian. Se pare că jumătatea C8-metoxi contribuie la creșterea activității și la scăderea selecționării de bacterii Gram-pozitiv mutante rezistente, în comparație cu jumătatea 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 moxifloxacină are efect bactericid dependent de concentrația plasmatică. Concentrațiile bactericide minime (CBM) sunt de ordinul de mărime al concentrațiilor minime inhibitorii (CMI).

Efectul asupra florei intestinale la om

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 scăzute, precum și anaerobii *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp., și *Peptostreptococcus* spp.. S-a observat o creștere la *Bacteroides fragilis*. Aceste modificări au revenit la normal în decurs de două săptămâni.

Mecanism de rezistență

Mecanismele de dezvoltare a rezistenței bacteriene care inactivează penicilinele, cefalosporinele, aminoglicozidele, macrolidele și tetraciclinele nu influențează activitatea antibacteriană a moxifloxacinei. Alte mecanisme de rezistență, cum sunt barierele de permeabilitate (frecvente la *Pseudomonas aeruginosa*) și mecanismele de eflux, pot influența de asemenea 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. Moxifloxacină este un substrat slab al mecanismelor de eflux activ ale germenilor Gram-pozitiv.

A fost observată rezistența încrucișată cu alte fluororchinolone. Cu toate acestea, având în vedere faptul că moxifloxacină inhibă atât topoisomeraza de tip II cât și topoisomeraza IV cu activitate similară la unele bacterii Gram-pozitiv, aceste bacterii pot fi rezistente la alte chinolone, dar sensibile la moxifloxacină.

Valori critice

Valori critice EUCAST cu privire la CMI clinice și difuzia în disc pentru moxifloxacină (01.01.2011):

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	> 0,5 mg/l

	≥ 22 mm	< 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 datelor farmacocinetice/farmacodinamice și sunt independente de distribuția valorilor CMI pentru specii specifice. Acestea trebuie utilizate numai la specii pentru care nu s-a stabilit o valoare critică cu specificitate de specie și nu se utilizează la specii ale căror criterii de interpretare urmează să fie determinate.		

Sensibilitatea microbiologică

Prevalența rezistenței dobândite poate varia în funcție de aria geografică și în timp pentru speciile selectate, fiind necesare informații cu privire la rezistența locală, în special pentru tratamentul infecțiilor severe. Dacă este necesar, trebuie solicitată opinia experților, în cazul în care prevalența locală a rezistenței este de asemenea natură încât utilitatea medicamentului, cel puțin în anumite tipuri de infecții, este pusă sub semnul întrebării.

Specii frecvent sensibile
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> * (sensibil la meticilină)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (de grup B)
Grupul <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> * (de grup A)
Grupul <i>Streptococcus viridans</i> (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
<u>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> *
Specii pentru care rezistența dobândită poate constitui o problemă
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u>

<i>Enterococcus faecalis</i> *
<i>Enterococcus faecium</i> *
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibil 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.*
Microorganisme cu rezistență naturală
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Activitatea a fost satisfăcătoare demonstrată pe tulpini sensibile în cadrul studiilor clinice în vederea aprobării indicațiilor clinice.
#Tulpinile care produc BLSE (beta-lactamaze 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 în organism. Biodisponibilitatea absolută ajunge la aproximativ 91%.

Parametrii farmacocinetici evoluează liniar în intervalul de doze unice cuprins între 50 și 800 mg și până la 600 mg o dată pe zi, timp de 10 zile. În urma administrării orale a unei doze de 400 mg se ating concentrații plasmatice maxime de 3,1 mg/l în decurs de 0,5- 4 ore de la administrare. Concentrațiile plasmatice maxime și minime la starea de echilibru (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 · oră/l. Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru (V_{se}) 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 principal de albumina serică.

Următoarele concentrații plasmatice maxime (exprimate ca medie geometrică) au fost observate în urma administrării orale a unei doze unice de 400 mg moxifloxacină:

Țesut	Concentrație	Raport: Loc:plasmă
Plasmă	3,1 mg/l	-
Salivă	3,6 mg/l	0,75 - 1,3
Lichid vezicular	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
Mucoasa bronșică	5,4 mg/kg	1,7 - 2,1
Macrofage alveolare	56,7 mg/kg	18,6 - 70,0
Lichidul membranei epiteliale	20,7 mg/l	5 - 7

Sinus maxilar	7,5 mg/kg	2,0
Sinus etmoidal	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

* administrarea intravenoasă a unei dozei unice de 400 mg

¹ 10 ore după administrare

² concentrația pentru fracțiunea nelegată

³ între 3 și 36 ore după administrarea dozei

⁴ la terminarea perfuzării

Metabolizarea

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 inactivi din punct de vedere microbiologic.

În cadrul studiilor clinice de fază I și al celor *in vitro* nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice metabolice cu alte medicamente care sunt supuse unei biotransformări de fază I prin intermediul enzimelor citocromului P450. Nu există nicio indicație de metabolizare oxidativă.

Eliminare

Moxifloxacină este eliminată din plasmă cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 12 ore. Clearance-ul mediu total aparent în urma administrării unei doze de 400 mg variază între 179 și 246 ml/min. Clearance-ul renal este de aproximativ 24 – 53 ml/min, ceea ce sugerează o reabsorbție tubulară renală parțială a medicamentului.

După administrarea unei doze de 400 mg, recuperarea din urină (aproximativ 19% pentru medicamentul în formă netransformată, aproximativ 2,5% pentru M1 și aproximativ 14% pentru M2) și din materii fecale (aproximativ 25% pentru medicamentul în formă netransformată, aproximativ 36% pentru M1 și zero pentru M2) a totalizat aproximativ 96%.

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

Vârșnici și pacienți cu greutate corporală mică

Au fost observate concentrații plasmatice mai mari la voluntarii sănătoși cu greutate corporală mică (cum sunt femeile) și la voluntarii vârstnici.

Insuficiență renală

Proprietățile farmacocinetice ale moxifloxacinei nu diferă semnificativ la pacienții cu insuficiență renală (inclusiv cu un clearance al creatininei > 20 ml/min/1,73 m²). Odată cu scăderea funcției renale, concentrațiile de metabolit M2 (glucuronoconjugat) 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 (clasificarea Child Pugh A, B), nu se poate determina dacă există diferențe comparativ cu voluntarii sănătoși. Insuficiența hepatică a fost asociată cu o 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

La șobolan și maimuță au fost observate efecte asupra sistemului hematopoietic (scăderi ușoare ale numărului de eritrocite și trombocite). Ca și în cazul altor chinolone, hepatotoxicitatea (creștere a concentrațiilor plasmatiche ale enzimelor hepatice și degenerare vacuolară) a fost observată la șobolan, maimuță și câine. La maimuță a apărut toxicitate la nivelul SNC (convulsii). Aceste efecte au fost observate numai după un tratament cu doze mari de moxifloxacină sau după un tratament îndelungat.

Moxifloxacina, similar altor chinolone, a fost genotoxică în cadrul testelor efectuate *in vitro* utilizând bacterii sau celule de mamifere. Deoarece aceste efecte pot fi explicate printr-o interacțiune cu giraza bacteriană și, la concentrații mai mari, printr-o interacțiune cu topoizomeraza II din celulele de mamifere, se poate presupune existența unei concentrații prag pentru genotoxicitate. În cadrul testelor *in vivo*, nu au fost găsite dovezi de genotoxicitate, în pofida faptului că au fost utilizate doze foarte mari de moxifloxacină. Ca urmare, poate fi prevăzută o margine suficientă de siguranță la doza terapeutică la om. Moxifloxacina nu a fost carcinogenică în cadrul unui studiu de inițiere-promovare efectuat la șobolan.

Multe chinolone sunt fotoreactive și pot induce reacții fototoxice, fotomutagenice și fotocarcinogenice. Spre deosebire de acestea, moxifloxacina nu a prezentat proprietăți fototoxice și fotogenotoxice atunci când a fost testată în cadrul unui program complet de studii *in vitro* și *in vivo*. În aceleași condiții, alte chinolone au indus reacții de tipul celor de mai sus.

La concentrații plasmatiche mari, moxifloxacina este un inhibitor al componentei rapide a curentului rectificator întârziat al potasiului la nivel cardiac și din acest motiv poate determina prelungiri ale intervalului QT. Studiile toxicologice la câine, cu doze administrate oral de ≥ 90 mg/kg determină, la concentrații plasmatiche ≥ 16 mg/l, prelungiri ale intervalului QT, dar nu și aritmii. S-au observat aritmii ventriculare reversibile, neletale, numai după administrarea intravenoasă a unei doze cumulative foarte mari, de peste 50 ori doza recomandată la om (> 300 mg/kg), care a dus la concentrații plasmatiche de ≥ 200 mg/l (de peste 40 ori mai mari față de concentrația terapeutică).

Chinolonele provoacă leziuni la nivelul cartilajelor articulațiilor diartrodiale mari la animalele imature. Doza minimă administrată oral de moxifloxacină care a determinat toxicitate articulară la câini tineri a fost de patru ori mai mare față de doza terapeutică maximă recomandată de 400 mg (presupunând o greutate corporală de 50 kg), luând în calcul o bază de mg/kg, concentrațiile plasmatiche fiind de două-trei ori mai mari față de cele observate la administrarea dozei terapeutice maxime.

Testele de toxicitate la șobolan și maimuță (cu doze repetate pe o perioadă de maximum șase luni) nu au evidențiat risc oculotoxic. La câine, dozele administrate oral mari (≥ 60 mg/kg) au dus la concentrații plasmatiche ≥ 20 mg/l și au determinat modificări ale electroretinogramei și, în cazuri izolate, atrofia retinei.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan, iepure și maimuță indică faptul că moxifloxacina traversează placentă. Studiile efectuate la șobolan (administrare orală și intravenoasă) și maimuță (administrare orală) 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 existat o creștere a incidenței avorturilor la maimuță și iepure la concentrații plasmatiche atinse după administrarea dozei terapeutice la om. La șobolan, s-au observat scăderi ale greutății fetale, o creștere a avorturilor prenatale, o durată ușor crescută a gestației și o creștere a activității spontane a puilor de sex masculin și feminin la doze de 63 ori mai mari decât doza maximă recomandată, exprimată în mg/kg, la concentrații plasmatiche în intervalul celor atinse după administrarea dozelor terapeutice la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină
Amidon pregelatinizat
Hidroxiopropilceluloză de joasă substituție
Laurilsulfat de sodiu
Stearil fumarat de sodiu

Film:

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 4000
Talc
Galben amurg (E110)

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate sunt ambalate în blistere cu folii dure netransparente din OPA-Al-PVC/ Al. Fiecare blister conține 5 sau 7 comprimate. Cutia din carton litografat conține 1 blister cu 5 comprimate (5 comprimate) sau 1 blister cu 7 comprimate (7 comprimate) sau 2 blistere cu 5 comprimate (10 comprimate) și un prospect în interior.

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

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenia
email: info@alkaloid.si

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14660/2022/01-03

9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Iunie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2022