

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Erelan 400 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipienți: lactoză monohidrat. Fiecare comprimat filmat conține 68 mg lactoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate de culoare roșie, de formă ovală, biconvexe, marcate cu „MC”, cu dimensiunile nucleului de 17,6 mm x 8 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Erelan 400 mg comprimate filmate este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții bacteriene la pacienți cu vârsta de 18 ani sau peste, cauzate de către bacterii sensibile la moxifloxacină (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

- Sinuzită bacteriană acută (diagnosticată corespunzător).
- În sinuzita bacteriană acută, Erelan trebuie utilizat numai atunci când se consideră inadecvată folosirea altor medicamente antibacteriene care sunt frecvent recomandate pentru tratamentul acestor infecții.
- Exacerbare acută a bolii pulmonare obstructive cronice, inclusiv bronșite. În exacerbarea acută a bolii pulmonare obstructive cronice, Erelan trebuie utilizat numai atunci când se consideră inadecvată utilizarea altor medicamente antibacteriene care sunt recomandate frecvent pentru tratamentul infecțiilor respective.
- Pneumonie dobândită în colectivitate, cu excepția cazurilor severe.
- Afecțiuni inflamatorii pelvine ușoare până la moderate (adică, infecții ale tractului genital superior feminin, incluzând salpingite și endometrite), fără abces tubo-ovarian sau pelvian asociat. Nu se recomandă utilizarea moxifloxacinei în monoterapia afecțiunii inflamatorii pelvine ușoare până la moderată, dar trebuie administrată în asociere cu un alt agent antibacterian adecvat (de exemplu, cefalosporină), din cauza creșterii rezistenței la *Neisseria gonorrhoeae*, cu excepția cazului în care rezistența *Neisseria gonorrhoeae* la moxifloxacină poate fi exclusă (vezi pct. 4.4 și 5.1).

De asemenea, moxifloxacina poate fi utilizată pentru a finaliza un ciclu de tratament la pacienții care au prezentat îmbunătățiri în timpul tratamentului inițial cu moxifloxacină administrat intravenos, pentru următoarele indicații:

- Pneumonie dobândită în colectivitate.
- Infecții complicate ale pielii și infecții ale structurii pielii.

Moxifloxacina nu trebuie utilizată pentru a iniția tratamentul pentru orice tip de infecție a pielii și a structurii pielii sau în pneumonie dobândită în colectivitate severă.

Trebuie luate în considerare ghidurile terapeutice în vigoare cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

#### *Adulți*

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

#### *Insuficiență renală/hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă sau la pacienții tratați prin dializă cronică, adică hemodializă și dializă peritoneală ambulatorie continuă (pentru mai multe detalii vezi pct. 5.2).

Nu există date suficiente 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 cu greutate mică.

#### *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 lichid suficient și poate fi luat independent de orarul meselor.

### Durata tratamentului

Moxifloxacina trebuie folosită pentru următoarele durate de tratament:

- Acutizarea bolii pulmonare obstructive cronice, inclusiv bronșită: 5 - 10 zile.
- Pneumonie dobândită în colectivitate: 10 zile.
- Sinuzită bacteriană acută: 7 zile.
- Afecțiuni inflamatorii pelvină ușoară până la moderată: 14 zile.

În studiile clinice, moxifloxacina a fost studiată timp de până la 14 zile de tratament.

#### *Terapie secvențială (administrare intravenoasă urmată de cea orală)*

În studiile clinice cu terapie secvențială majoritatea pacienților au trecut de la terapie intravenoasă la terapie orală într-un interval de 4 zile (pneumonie dobândită în colectivitate) sau 6 zile (infecții complicate ale pielii și ale structurii acesteia). Durata totală recomandată a tratamentului intravenos și oral este de 7-14 zile pentru pneumonie dobândită în colectivitate și de 7-21 zile pentru infecții complicate ale pielii și ale structurii acesteia.

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

## 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă 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 istoric de boală/afectări ale tendoanelor asociate cu tratamentul cu chinolone.

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

- Prelungirea intervalului QT congenitală sau diagnosticată.
- Tulburări electrolitice, în special hipokaliemie necorectată.
- Bradicardie relevantă clinic.
- Insuficiență cardiacă relevantă clinic, cu reducerea 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, de asemenea, contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică (Child Pugh C) și la pacienții cu valori serice ale transaminazelor crescute >5 ori limita superioară a valorilor normale.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Utilizarea moxifloxacină 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 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 cazul infecțiilor puțin severe trebuie evaluat, luând în considerare informațiile prezentate la punctul privind atenționările și precauțiile.

##### Anevrism aortic și disecție de aortă, regurgitare la nivelul valvei cardiace/ incompetență a valvei cardiace

Studiile epidemiologice raportează o creștere a riscului de anevrism și disecție 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).

Prin urmare, fluorochinolonele trebuie utilizate doar după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc și după luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente heredocolaterale cunoscute de boală anevrismală, ori de boală congenitală de valvă cardiacă sau la pacienții diagnosticați cu anevrism aortic 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 Ehler-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.

În caz de dureri abdominale, toracice sau dorsale apărute brusc, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat unui medic dintr-un serviciu 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 extremităților inferioare.

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

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

#### Prelungirea intervalului QTc și prelungirea QTc potențial legată de condițiile clinice

S-a demonstrat că moxifloxacină prelungește intervalul QTc pe electrocardiograma unora dintre pacienți. La analiza ECG-urilor obținute în programul de studii clinice, prelungirea QTc la administrarea de moxifloxacină a fost de  $6 \text{ ms} \pm 26 \text{ ms}$ , 1,4% față de valoarea inițială.

Deoarece intervalul QTc inițial tinde să fie mai prelungit la femeii comparativ cu bărbații, femeile pot fi mai sensibile la medicamentele care prelungesc intervalul QTc. De asemenea, pacienții vârstnici pot fi mai sensibili la efectele medicamentelor asupra intervalului QT.

Medicația care poate reduce kaliemia trebuie folosită cu precauție la pacienții tratați cu moxifloxacină (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Moxifloxacină trebuie folosită cu precauție la pacienții cu afecțiuni proaritmogene curențe (în special femei și pacienți vârstnici), de exemplu: ischemia miocardică acută sau prelungirea intervalului QT, deoarece poate duce la un risc crescut de aritmii ventriculare (inclusiv torsada vârfurilor) și stop cardiac (vezi pct. 4.3). Mărirea prelungirii intervalului QT poate crește cu concentrația medicamentului. De aceea, doza recomandată nu trebuie depășită.

Dacă apar semne de aritmie cardiacă în timpul tratamentului cu moxifloxacină, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie efectuată o ECG.

#### Hipersensibilitate/reacții alergice

Hipersensibilitatea și reacțiile alergice au fost raportate la fluorochinolone, inclusiv moxifloxacină, după prima administrare. Reacțiile anafilactice pot progresa spre un șoc care poate pune viața în pericol, chiar și după prima administrare. În cazurile de manifestări clinice de reacții severe de hipersensibilitate, administrarea de moxifloxacină trebuie întreruptă și inițiat tratamentul adecvat (de exemplu, tratamentul șocului).

#### Tulburări hepatice severe

Au fost raportate cazuri de hepatită fulminantă cu potențial de evoluție la insuficiență hepatică (inclusiv cazuri letale), în asocieră cu moxifloxacină (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.

#### Pacienți cu predispoziție la convulsii

Chinolonele sunt cunoscute ca declanșatoare de convulsii. Trebuie administrate cu precauție la pacienții cu tulburări ale SNC sau în prezența altor factori de risc care pot predispuce la convulsii sau

care scad pragul de declanșare a acestora. În caz de convulsii, tratamentul cu moxifloxacină trebuie întrerupt și trebuie instituite măsurile corespunzătoare.

#### Neuropatie periferică

La pacienții tratați cu chinolone și fluoroquinolone au fost raportate cazuri de polineuropatie senzorială sau senzorial-motorie care determină parestezie, hipoestezie, disestezie sau slăbiciune. Pacienții tratați cu moxifloxacină trebuie sfătuiți să informeze medicul, înainte de a continua tratamentul, în cazul în care apar simptome de neuropatie, cum sunt durere, senzație de arsură, furnicături, amorțeală, slăbiciune, în scopul de a preveni apariția unei afecțiuni potențial ireversibile. (vezi pct. 4.8).

#### Reacții psihice

Pot interveni reacții psihice, chiar și după prima administrare de fluoroquinolone, inclusiv moxifloxacină. În cazuri foarte rare, depresiile sau reacțiile psihotice au progresat la gânduri de suicid și comportament de autoagresiune, cum sunt 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

Diaree asociată cu antibioticele (AAD) și colită asociată cu antibioticele (AAC), inclusiv colită pseudomembranoasă și diaree asociată *Clostridium difficile*, au fost raportate la administrarea antibioticelor cu spectru larg, incluzând moxifloxacină și poate varia ca grad de severitate de la diaree ușoară până la colită care poate pune viața în pericol. Prin urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau după utilizarea moxifloxacinăi.

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 care inhibă peristaltismul sunt contraindicate la pacienții care dezvoltă diaree severă.

#### Pacienți cu miastenia gravis

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

#### 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 de ore de la inițierea tratamentului cu chinolone și fluoroquinolone, 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.

#### 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 vederea este afectată sau dacă apar alte efecte asupra ochilor, trebuie solicitat imediat un consult oftalmologic (vezi pct. 4.7 și 4.8).

#### Disglicemia

Ca în cazul tuturor fluorochinolonele, au fost raportate la utilizarea moxifloxacinii tulburări ale glucozei din sânge, incluzând atât hipoglicemie, cât și hiperglicemie. La pacienții tratați cu moxifloxacină, disglucemia a apărut predominant la pacienții diabetici vârstnici la care se administrează 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 fotosensibilitate

Se cunosc reacții de fotosensibilitate provocate de chinolone. În orice caz, studiile au demonstrat că moxifloxacină are un risc scăzut de a induce fotosensibilitate.

Cu toate acestea, pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea prelungită la radiații ultraviolete sau lumină solară puternică pe durata tratamentului cu moxifloxacină.

#### Pacienți cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază

Pacienții cu antecedente familiale sau personale de deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază sunt predispuși la reacții hemolitice la tratamentul cu chinolone. În consecință, moxifloxacină trebuie folosită cu precauție la acești pacienți.

#### Pacienții cu intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### Pacienți cu afecțiuni inflamatorii pelvine

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

Afecțiunea inflamatorie pelvină poate fi cauzată de *Neisseria gonorrhoeae* rezistentă la fluorochinolone.

Prin urmare, în astfel de cazuri, moxifloxacină trebuie administrată empiric concomitent cu un alt antibiotic adecvat (de exemplu împreună cu o cefalosporină), cu excepția cazului în care se poate exclude *Neisseria gonorrhoeae* rezistentă la moxifloxacină. Dacă ameliorarea clinică nu se obține după 3 zile de tratament, terapia trebuie reevaluată.

#### Pacienți cu ICCTS speciale

Eficacitatea clinică a moxifloxacinii administrate intravenos în tratamentul infecțiilor din arsuri severe, fasciite și infecții ale piciorului diabetic cu osteomielită nu a fost stabilită.

#### Interferențe cu testele biologice

Tratamentul cu moxifloxacină poate să determine rezultate fals negative în cazul culturilor de *Mycobacterium* spp. prin suprimarea creșterii micobacteriilor, cauzând rezultate fals-negative ale probelor recoltate de la pacienții la care se administrează moxifloxacină.

#### Pacienți cu infecții cu SARM

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

#### Copii și adolescenți

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

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Interacțiuni cu medicamente

Nu poate fi exclus un efect aditiv asupra prelungirii intervalului QT de către moxifloxacină și alte medicamente care pot prelungi intervalul QTc. Acest lucru poate duce la un risc crescut de aritmii

ventriculare, inclusiv torsada vârfurilor. Prin urmare, administrarea concomitentă de moxifloxacină cu oricare dintre următoarele medicamente este contraindicată (vezi și pct. 4.3):

- antiaritmice clasa IA (de exemplu: chinidină, hidrochinidină, disopiramidă).
- antiaritmice clasa III (de exemplu: amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă).
- antipsihotice (de exemplu: fenotiazine, pimozidă, sertindol, haloperidol, sultopridă).
- agenți antidepresivi triciclici.
- anumiți agenți antimicrobieni (saquinavir, sparfloxacină, eritromicina i.v., pentamidină, antimalarice, în special halofantrină).
- anumite antihistaminice (terfenadină, astemizol, mizolastină).
- altele (cisapridă, vincamină i.v., bepridil, difemanil).

Moxifloxacina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care folosesc medicamente care pot să scadă nivelul de potasiu (de exemplu diureticele de ansă și diureticele de tip tiazidic, laxativele și clismele [doze mari], corticosteroizii, amfotericina B) sau medicamente asociate cu bradicardie semnificativă clinic.

Trebuie să fie lăsat un interval de aproximativ 6 ore între administrarea agenților care conțin cationi bivalenți sau trivalenți (de exemplu, antiacide care conțin magneziu sau aluminiu, comprimate de didanozină, sucralfat și agenți care conțin fier sau zinc) și administrarea de moxifloxacină.

Administrarea concomitentă de cărbune activ cu o doză de 400 mg moxifloxacină determină prevenirea pronunțată a absorbției medicamentului și reducerea biodisponibilității sistemice a acestuia cu până la 80%. Prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă a celor două medicamente (cu excepția cazurilor de supradozaj, vezi pct. 4.9).

După administrarea de doze repetate de moxifloxacină la voluntari sănătoși,  $C_{max}$  a digoxinei a crescut cu aproximativ 30% la starea de echilibru, fără a afecta ASC sau nivelurile minime. Nu este necesară precauție la utilizarea împreună cu digoxină.

În studiile efectuate la voluntari diabetici, administrarea concomitentă de moxifloxacină orală cu glibenclamidă a determinat o scădere de aproximativ 21% a concentrațiilor plasmatice maxime de glibenclamidă. Combinația dintre glibenclamidă și moxifloxacină ar putea conduce teoretic la o hiperglicemie ușoară și tranzitorie. Cu toate acestea, modificările farmacocinetice observate pentru glibenclamidă nu au dus la modificări ale parametrilor farmacodinamici (glucoză, insulină). Prin urmare, nu a fost observată nicio interacțiune clinic relevantă între glibenclamidă și moxifloxacină.

#### *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 antibiotice, în special fluorochinolone, macrolide, tetraciclone, 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 cu antibiotice determină modificări ale INR (International Normalised Ratio). O măsură de precauție este monitorizarea mai frecventă a INR. Dacă este necesar, dozarea anticoagulantului oral trebuie ajustată corespunzător.

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

Studiile *in vitro* cu enzimele citocromului uman P450 au susținut aceste constatări. Având în vedere aceste rezultate, este puțin probabilă o interacțiune metabolică prin intermediul enzimelor citocromului P450.

#### Interacțiunea cu alimentele

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

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

Siguranța moxifloxacinii în timpul sarcinii nu a fost evaluată. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Din cauza riscului experimental de leziuni produse de fluorochinolone la cartilajele articulațiilor de susținere la animalele imature și leziuni comune reversibile descrise la copiii care au primit fluorochinolone, administrarea moxifloxacinii în timpul sarcinii este contraindicată (vezi pct. 4.3).

### Alăptarea

Nu există date disponibile la femeile care au lactație sau care alăptează. Datele preclinice indică faptul că moxifloxacină este excretată în lapte în cantități mici. În absența datelor la om și datorită riscului determinat experimental de deteriorare 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. Cu toate acestea, fluorochinolonele, incluzând moxifloxacină, pot să determine o scădere a capacității pacientului de a conduce vehicule sau de a manevra utilaje, din cauza reacțiilor adverse de la nivelul SNC (de exemplu amețeli, pierderea acută, tranzitorie a vederii, vezi pct. 4.8) sau pierderea acută și de scurtă durată a conștienței (sincopă, vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să observe cum reacționează la administrarea moxifloxacinii înainte de a conduce vehicule și de a manevra utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse bazate pe studii clinice și provenite din rapoartele de după punerea pe piață cu moxifloxacină 400 mg (tratament oral și secvențial) și clasificate în funcție de frecvența apariției sunt descrise mai jos.

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

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

Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ( $\leq 1/10$ ); 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 necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<i>Clasificare a pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>	<i>Foarte rare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>
<i>Infecții și infestări</i>	Suprainfecții determinate de bacterii rezistente sau fungi, de exemplu candidoze				



<i>Clasificare a pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>	<i>Foarte rare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>
	orale și vaginale				
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>		Anemie Leucopenie Neutropenie Trombocitopenie Trombocitemie Eozinofilie Timp de protrombină prelungit/INR crescut		Valori crescute ale protrombinei / INR scăzut Agranulocitoză Pancitopenie	
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>		Reacție alergică (vezi pct. 4.4)	Reacție anafilactică, inclusiv șoc anafilactic (potențial letal), foarte rar (vezi pct. 4.4) Edem alergic /angioedem (incluzând edem laringial cu potențial letal, vezi pct 4.4)		
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>		Hiperlipidemie	Hiperglicemie Hiperuricemie	Hipoglicemie Comă hipoglicemică	
<i>Tulburări endocrine</i>				Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)	
<i>Tulburări psihice*</i>		Reacții anxioase Hiperactivitate psihomotorie/ agitație	Labilitate emoțională Depresie (în cazuri foarte rare, poate să ajungă la comportament de autoagresiune, precum idei suicidale sau încercări de suicid),	Depersonalizare Reacții psihotice (poate să ajungă la comportament de autoagresiune, precum idei suicidare sau încercări de	

<i>Clasificare a pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>	<i>Foarte rare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>
			vezi pct. 4.4 Halucinații Delir	suicid), vezi pct.4.4)	
<i>Tulburări ale sistemului nervos*</i>	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 și polineuropatie periferică	Hiperestezie	
<i>Tulburări oculare*</i>		Tulburări de vedere, inclusiv diplopie și vedere încețoșată (în special în timpul reacțiilor de la nivelul SNC, vezi pct. 4.4)		Pierderea tranzitorie a vederii (în special în timpul reacțiilor de la nivelul SNC, vezi pct. 4.4 și 4.7)	
<i>Tulburări acustice și estibulare*</i>			Tinitus Afectarea auzului, inclusiv surditate (de obicei reversibilă)		
<i>Tulburări Cardiace*</i>	Prelungirea intervalului QT la	Prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4)	Tahiaritmii ventriculare Sincopă (de exemplu	Aritmii nespecifice	

<i>Clasificare a pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>	<i>Foarte rare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>
	pacienții cu hipokaliemie (vezi pct. 4.3 și 4.4)	Palpitații Tahicardie Vasodilatație Fibrilație atrială Angina pectorală	pierderea acută și scurtă de conștiință)	Torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4) Stop cardiac (vezi pct. 4.4)	
<i>Tulburări Vasculare*</i> *		Vasodilatație	Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială	Vasculită	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		Dispnee (incluzând dispneea din astmul bronșic)			
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Greață Vărsături Dureri gastro-intestinale și abdominale Diaree	Anorexie și scăderea aportului de alimente Constipație Dispepsie Flatulență Gastrită Valori serice crescute ale amilazelor	Disfagie Stomatită Colită asociată administrării antibioticelor (în cazuri foarte rare asociată cu complicații care pot pune viața în pericol, (vezi pct. 4.4)		
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Valori serice crescute ale transaminazelor	Insuficiență hepatică (incluzând creșterea LDH) Bilirubinemie crescută Valori serice crescute ale gama-glutamil transferazei Valori serice crescute ale fosfatazei alcaline	Icter Hepatită (în special colestatică)	Hepatită fulminantă, putând evolua spre insuficiență hepatică cu risc vital (inclusiv cazuri letale, vezi pct. 4.4)	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Prurit Erupție cutanată tranzitorie Urticarie Piele uscată		Reacții buloase de tip sindrom Stevens-Johnson sau necroliză	Pustuloza exantematică generalizată acută (AGEP)

<i>Clasificare a pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>	<i>Foarte rare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>
				epidermică toxică (cu risc letal, vezi pct. 4.4)	
<i>Tulburări ale țesutului musculo-scheletic, conjunctiv și osos*</i>		Artralgie Mialgie	Tendinite (vezi pct.4.4) Crampe musculare Spasme musculare Slăbiciune musculară	Ruptură de tendon (vezi pct. 4.4) Artrită Rigiditate musculară Exacerbarea simptomelor miastenia gravis (vezi pct. 4.4)	Rabdomioliză
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>		Deshidratare	Afectare renală (inclusiv creșterea AUS și a creatininei) Insuficiență renală (vezi pct. 4.4)		
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*</i>		Stare generală de rău (predominant astenie sau oboseală) Dureri nespecifice (inclusiv durere în spate, piept, pelvis și extremități) Transpirație	Edem		

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

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

De asemenea, au fost foarte rare cazuri de apariție a următoarelor reacții adverse raportate după tratamentul cu alte chinolone și care ar putea să apară în timpul tratamentului cu moxifloxacină: hipernatremie, hipercalcemie, anemie hemolitică, reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.4).

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

## **4.9 Supradozaj**

Nu sunt recomandate măsuri specifice după supradozajul accidental. În caz de supradozaj, trebuie administrat un tratament simptomatic. Monitorizarea ECG trebuie efectuată din cauza posibilității prelungirii intervalului QT.

Administrarea concomitentă de cărbune cu o doză de 400 mg de moxifloxacină pe cale orală va reduce disponibilitatea sistemică a medicamentului cu mai mult de 80%. Administrarea cărbunelui activat la scurt timp după inițierea absorbției poate fi utilă pentru prevenirea creșterii excesive a expunerii sistemice la moxifloxacină în cazurile de supradozaj.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene pentru uz sistemic; chinolone antibacteriene; fluorochinolone, codul ATC: J01MA14.

#### Mecanism de acțiune

Moxifloxacină are activitate *in vitro* asupra unui spectru larg de agenți patogeni gram-pozitivi și gram-negativi.

Acțiunea bactericidă a moxifloxacină rezultă din inhibarea ambelor topoisomerase tip II (ADN girază și topoisomeraza IV), necesare pentru replicarea, transcripția și repararea ADN-ului bacterian. Se pare că fragmentul C8-metoxi contribuie la creșterea activității și selecția mai mică a mutațiilor rezistente ale bacteriilor Gram-pozitive comparativ cu fragmentul C8-H. Prezența substituentului bicicloaminic voluminos la poziția C-7 previne efluxul activ, asociat cu genele *norA* sau *pmrA* observate în anumite bacterii Gram-pozitive.

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

#### Efectul asupra florei intestinale umane

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

#### Mecanism de rezistență

Mecanismele de dezvoltare a rezistenței bacteriene care inactivează penicilinele, cefalosporinele, aminoglicozidele, macrolidele și tetraciclinele nu afectează activitatea antibacteriană a moxifloxacină. Alte mecanisme de rezistență, cum sunt scăderea permeabilității membranare (întâlnită la *Pseudomonas aeruginosa*) și mecanismele de eflux, pot, de asemenea, afecta sensibilitatea la moxifloxacină.

Rezistența *in vitro* la moxifloxacină este dobândită în mai multe etape prin mutații la nivelul situsurilor țintă, la ambele topoizomeraze de tip II, ADN giraza și topoizomeraza IV. Moxifloxacina este un substrat puțin favorabil pentru mecanismele active de eflux ale germeilor gram-pozitiv. A fost observată rezistența încrucișată cu alte fluorochinolone. Cu toate acestea, dat fiind că moxifloxacina inhibă atât topoizomeraza II, cât și IV, cu activitate similară la unele bacterii gram-pozitive, aceste bacterii pot fi rezistente la alte chinolone, dar sensibile la moxifloxacină.

#### Date de sensibilitate *in vitro* EUCAST

<i>Organism</i>	<i>Sensibil</i>	<i>Rezistent</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 25 <sup>A</sup> mm	> 0,25 mg/l < 25 <sup>A</sup> mm
Stafilococi coagulazo negativi	≤ 0,25 mg/l ≥ 28 <sup>A</sup> mm	> 0,25 mg/l < 28 <sup>A</sup> mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 <sup>A</sup> mm	> 0,5 mg/l < 22 <sup>A</sup> mm
<i>Streptococcus</i> Grup A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 19 <sup>A</sup> mm	> 0,5 mg/l < 19 <sup>A</sup> mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,125 mg/l ≥ 28 <sup>A</sup> mm	> 0,125 mg/l < 28 <sup>A</sup> mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 26 <sup>A</sup> mm	> 0,25 mg/l < 26 <sup>A</sup> mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 22 mm	> 0,25 mg/l < 22 mm
<i>Corynebacterium</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
Valori critice independente de specie*	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l

\*Valorile critice independente de specie au fost determinate în mare parte pe baza datelor farmacocinetice/farmacodinamice și sunt independente de distribuțiile CMI ale anumitor specii. Acestea sunt destinate utilizării numai pentru speciile cărora nu li s-a determinat CMI de referință și nu sunt destinate utilizării la speciile la care trebuie să se stabilească criterii interpretative.  
<sup>A</sup> Testul de difuzie a discului cu norfloxacină poate fi utilizat pentru a verifica rezistența la fluorochinolone. Izolatele clasificate ca susceptibile la norfloxacină pot fi raportate susceptibile la ciprofloxacina, levofloxacină, moxifloxacină și ofloxacină. Izolatele clasificate ca non-susceptibile ar trebui testate pentru susceptibilitate la agenți individuali.

#### Susceptibilitatea microbiologică

Prevalența dobândirii rezistenței bacteriene poate varia geografic și în timp pentru anumite specii. Când se tratează infecții severe, este de dorit să existe informații locale cu privire la rezistența bacteriană. Dacă este necesar, ar trebui solicitate sfaturi de specialitate atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea agentului antibacterian în cel puțin unele tipuri de infecții este discutabilă.

<u>Specii obișnuit sensibile</u>
<u>Microrganisme gram-pozitive aerobe</u>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> * (tulpini sensibile la meticilină)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (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> * (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>Microrganisme gram-negative aerobe</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *

<i>Haemophilus parainfluenzae</i> *
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Microrganisme anaerobe</u>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
<u>Alte microrganisme</u>
<i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> *
<i>Chlamydia trachomatis</i> *
<i>Coxiella burnetii</i>
<i>Mycoplasma genitalium</i>
<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<i>Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă</i>
<u>Microrganisme gram-pozitive aerobe</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> *
<i>Enterococcus faecium</i> *
<i>Staphylococcus aureus</i> (rezistente la meticilină) <sup>+</sup>
<u>Microrganisme gram-negative aerobe</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>Microrganisme anaerobe</u>
<i>Bacteroides fragilis</i> *
<i>Peptostreptococcus</i> spp.*
<i>Organisme rezistente</i>
<u>Microrganisme gram-negative aerobe</u>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Activitatea a fost demonstrată în mod satisfăcător pe tulpini sensibile în studiile clinice, în indicațiile clinice aprobate
# Tulpinile de BLSE sunt în mod obișnuit rezistente la fluorochinolone
+ Rata rezistenței >50% în una sau mai multe țări

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție și biodisponibilitate

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

Parametrii farmacocinetici evoluează liniar în intervalul 50 – 800 mg în doză unică și până la 600 mg o dată pe zi, timp de 10 zile. După o doză orală de 400 mg se atinge concentrația maximă de 3,1 mg/l în decurs de 0,5 – 4 ore după administrare. Concentrațiile plasmatice maxime și minime la starea de echilibru (doză de 400 mg o dată pe zi) au fost de 3,2 mg/l, respectiv de 0,6 mg/l.

La starea de echilibru, expunerea în intervalul de dozare este cu aproximativ 30% mai mare decât după prima doză.

### Distribuție

Moxifloxacină se distribuie rapid în spațiile extravasculare; după o doză de 400 mg s-a determinat o ASC de 35 mg·h/l. Volumul aparent distribuție la starea de echilibru (V<sub>ss</sub>) 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 (medie geometrică) au fost observate ca urmare a administrării unei doze orale unice de 400 mg moxifloxacină.

<i>Țesut</i>	<i>Concentrație</i>	<i>Raport Localizare: Plasmă</i>
Plasmă	3,1 mg/l	-
Salivă	3,6 mg/l	0,75 – 1,3
Lichid vezicular	16 <sup>1</sup> mg/l	1,7 <sup>1</sup>
Mucoasa bronșică	5,4 mg/kg	1,7 – 2,1
Macrofage alveolare	56,7 mg/kg	18,6 – 70,0
Lichid alveolar	20,7 mg/l	5 - 7
Sinusul maxilar	7,5 mg/kg	2,0
Sinusul etmoid	8,2 mg/kg	2,1
Polipi nazali	9,1 mg/kg	2,6
Lichid interstițial	1,0 <sup>2</sup> mg/l	0,8 – 1,4 <sup>2,3</sup>
Tractul genital feminin *	10,2 <sup>4</sup> mg/kg	1,72 <sup>4</sup>

\* Administrare intravenoasă a unei singure doze de 400 mg

<sup>1</sup> 10 h după administrare

<sup>2</sup> Concentrație pentru fracțiunea nelegată

<sup>3</sup> Între 3 și 36 de ore după doză

<sup>4</sup> La terminarea perfuzării

### Metabolizare

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

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

### Eliminare

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

După o doză de 400 mg, regăsirea în urină (aproximativ 19% substanță netransformată, aproximativ 2,5% M1 și aproximativ 14% M2) și materiile fecale (aproximativ 25% substanță netransformată, aproximativ 36% M1 și zero pentru M2) totalizează aproximativ 96%.

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

### *Vârstnici 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 clearance al creatininei > 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Odată cu scăderea funcției renale, concentrațiile metabolitului M2 (glucuronoconjugat) cresc până la de 2,5 ori (cu un clearance al creatininei < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### *Insuficiență hepatică*

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



### 5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

La concentrații mari, moxifloxacina este un inhibitor al componentei rapide a curentului rectificator întârziat al potasiului la nivelul cordului și din acest motiv poate determina prelungiri ale intervalului QT. Studiile toxicologice la câine, cu doze orale de  $\geq 90$  mg/kg determină la concentrații plasmatice  $\geq 16$  mg/l, prelungiri ale intervalului QT, dar nu și aritmii. Numai după administrarea intravenoasă a unei doze mai mari de 50 de ori doza la om ( $> 300$  mg/kg), conducând la concentrații plasmatice de  $\geq 200$  mg/l (mai mult de 40 de ori peste valoarea terapeutică după administrare intravenoasă), s-au constatat aritmii ventriculare reversibile, non-letale.

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

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

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale (șobolan, iepure și maimuță) arată că moxifloxacina traversează placenta. Studiile la șobolan (per os și intravenos) și maimuță (per os) nu au evidențiat teratogenicitate sau afectare a fertilității după administrarea moxifloxacinei. O incidență ușor crescută a malformațiilor vertebrelor și coastelor a fost observată la feteșii de iepure, dar numai la o doză (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 plasmatice terapeutice la om. La șobolan, s-au observat scăderi în greutate ale feteșilor, o creștere a pierderilor prenatale, o durată ușor crescută a sarcinii și o creștere a activității spontane a unor pui de sex masculin și feminin la doze de 63 de ori mai mari decât doza maximă recomandată exprimată în mg/kg la concentrații plasmatice în intervalul dozelor terapeutice la om.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

## **6.1 Lista excipienților**

### Nucleu:

Celuloză microcristalină (E 460)  
Lactoză monohidrat 230  
Croscarmeloză sodică (E 468)  
Stearat de magneziu (E 470b)

### Film:

Hipromeloză (E 464)  
Macrogol (E 1521)  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid roșu de fier (E172)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

36 luni

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Comprimatele filmate sunt ambalate în blistere din Al /Al.  
Ambalaje cu 5, 7, 10, 50, 70, 80 și 100 comprimate filmate.

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale la eliminare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medochemie Ltd.,  
1-10 Constantinoupoleos Str.,  
3011 Limassol,  
Cipru

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15404/2024/01-07

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Decembrie 2018  
Reînnoire – Aprilie 2024

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2024