

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Avelox 400 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 68 mg (= 66,56 mg lactoză) (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate de culoare roșu închis, oblong, cu fețe convexe, marcate cu “M400” pe o față și cu “BAYER” pe cealaltă față, cu dimensiunea de 17 x 7 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Avelox 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).

În următoarele indicații, moxifloxacina trebuie utilizată numai atunci când se consideră inadecvată utilizarea altor medicamente antibacteriene care sunt recomandate frecvent pentru tratamentul infecțiilor respective:

- Sinuzită bacteriană acută
- Exacerbare acută a bolii pulmonare obstructive cronice, inclusiv a bronșitei cronice

În următoarele indicații, moxifloxacina trebuie utilizată numai atunci când se consideră inadecvată utilizarea altor medicamente antibacteriene care sunt recomandate pentru tratamentul inițial al acestor infecții sau atunci când acestea nu au avut rezultat:

- 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 un abces tubo-ovarian sau pelvin asociat. Avelox de 400 mg comprimatele filmate nu este recomandat pentru utilizarea în monoterapie cu o boală inflamatorie pelvină ușoară până la moderată, dar trebuie administrat în combinație cu un alt agent antibacterian adecvat (de exemplu, cefalosporină) datorită creșterii rezistenței la moxifloxacină a *Neisseria gonorrhoeae*, doar dacă moxifloxacină rezistentă la *Neisseria gonorrhoeae* poate fi exclusă (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Avelox 400 mg comprimate filmate poate fi de asemenea utilizat pentru a completa un curs de terapie la pacienții care au arătat ameliorări ale stării de sănătate în timpul tratamentului inițial cu moxifloxacină intravenoasă pentru următoarele indicații:

- Pneumonie dobândită în colectivitate
- Infecții complicate ale pielii și ale structurii acesteia

Avelox de 400 mg comprimatele filmate nu trebuie utilizat pentru a iniția terapia pentru niciun tip de infecție a pielii și a structurii pielii sau în pneumonia severă obținută în comunitate.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze (adulti)

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 (vezi pct. 5.2 pentru mai multe informații).

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

Alte grupuri speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici și la pacienții cu greutate corporală 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

Avelox 400 mg comprimate filmate trebuie utilizat pentru următoarele durate de tratament:

- | | |
|--|-------------|
| - Exacerbare acută a bolii pulmonare obstructive cronice, inclusiv a bronșitei cronice | 5 – 10 zile |
| - Pneumonie dobândită în colectivitate | 10 zile |
| - Sinuzită bacteriană acută | 7 zile |
| - Boală inflamatorie pelvină ușoară până la moderată | 14 zile |

Avelox 400 mg comprimate filmate a fost studiat în studii clinice pentru un tratament de până la 14 zile.

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 indicația respectivă nu trebuie depășite.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la moxifloxacină, 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 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 dobândită, 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).

Datorită 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 moxifloxacinei 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 infecțiile cu grad scăzut de severitate, trebuie echilibrat cu informațiile conținute la punctul privind atenționările și precauțiile.

Prelungirea intervalului QTc și prelungirea QTc potențial legată de condițiile clinice

S-a demonstrat că moxifloxacina prelungeste 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 femei comparativ cu bărbații, femeile pot fi mai sensibile la medicamentele care prelungesc intervalul QTc. De asemenea, pacienții vârstnici pot fi mai sensibili la efectele medicamentelor asupra intervalului QT.

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

Moxifloxacina 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). Mărimea prelungirii intervalului QT poate crește cu concentrația medicamentului. De aceea doza recomandată nu trebuie depășită.

Dacă apar semne de aritmie cardiacă în timpul tratamentului de moxifloxacină, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie efectuat un 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 asociere 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 altori 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.

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 de moxifloxacină trebuie oprită imediat, la primele semne sau simptome ale unei reacții adverse grave, iar pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului curant pentru recomandări.

Neuropatie periferică

La pacienții tratați cu chinolone și fluorochinolone 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 sau 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 fluorochinolone, 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

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

Pacienți cu miastenie gravis

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

Inflamații de tendon, rupturi 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 fluoroquinolone, 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.

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 mitrale după administrarea de fluoroquinolone. 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 fluoroquinolone (vezi pct. 4.8).

Prin urmare, fluoroquinolonele 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 predispozante la

- atât a unui anevrism sau disecție de aortă, cât și a regurgitării la nivelul unei valve cardiace/ incompetenței unei valve cardiace (de exemplu, tulburări ale țesutului conjunctiv, precum sindrom Marfan, sindrom Ehlers-Danlos, sindrom Turner, boala 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,
- regurgitare la nivelul unei valve cardiace/ incompetenței unei valve cardiace (de exemplu, endocardită infecțioasă).

De asemenea, riscul de disecție și anevrism 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 dorsalgii 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.

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

Disglucemia

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

Prevenirea reacțiilor de fotosensibilitate

Se cunosc reacții de fotosensibilitate provocate de chinolone. Totuși, studiile au arătat că moxifloxacină are un risc mai mic 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-fosfat dehidrogenază sunt predispuși la reacții hemolitice la tratamentul cu chinolone. În consecință, moxifloxacină trebuie folosită cu precauție la acești pacienți.

Pacienți cu afecțiuni inflamatorii pelvine

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

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

Pacienți cu ICCTS speciale

Eficacitatea clinică a moxifloxacină 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 care iau 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 datorită SARM trebuie inițiat tratamentul cu un agent antibacterian corespunzător (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

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

Informații despre excipienți

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

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu poate fi exclus un efect suplimentar asupra prelungirii intervalului QT a moxifloxacină și a altor medicamente care pot prelungi intervalul QTc. Aceasta ar putea 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):

- anti-aritmice clasa IA (de exemplu, chinidină, hidrochinidină, disopiramidă)
- anti-aritmice clasa III (de exemplu, amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă)
- antipsihotice (de exemplu, fenotiazine, pimozidă, sertindol, haloperidol, sultopridă)
- agenți antidepressivi triciclici
- anumiți agenți antimicrobieni (saquinavir, sparfloxacin, eritromicină IV, pentamidină, antimalarice în special halofantrină)
- anumite antihistaminice (terfenadină, astemizol, mizolastină)

- alte medicamente (cisapride, vincamine IV, bepridil, difemanil).

Moxifloxacina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care iau medicamente care pot reduce nivelurile de potasiu (de exemplu, Loop și diuretice de tip tiazidă, laxative și clisme [doze mari], corticosteroizi, amfotericină B) sau medicamente care sunt asociate cu bradicardie clinic semnificativă.

Trebuie lăsat un interval de aproximativ 6 ore între administrarea agenților care conțin cationi bivalenți sau trivalenți (de exemplu, antiacide care conțin magneziu sau aluminiu, tablete 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 la reducerea biodisponibilității sistemice a acestuia cu până la 80%. De aceea nu se recomandă administrarea concomitentă a acelor două medicamente (cu excepția cazurilor de supradozaj, vezi de asemenea 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 nivelul ASC sau minimele. Nu este necesară precauție pentru utilizarea cu digoxină.

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

Modificări ale INR (International Normalised Ratio)

A fost raportat un mare număr de cazuri demonstrând o creștere a activității anticoagulantelor orale la pacienții cărora li s-au administrat antibiotice, în special fluorochinolone, macrolide, tetraciline, cotrimoxazol și anumite cefalosporine. Factorii de risc par a fi afecțiunile infecțioase și inflamatorii, vârsta și starea generală a pacientului. În aceste condiții, 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 să fie ajustată corespunzător.

Studiile clinice nu au arătat interacțiuni în urma administrării concomitente de moxifloxacină cu: ranitidină, probenecid, contraceptive orale, suplimente de calciu, morfina administrată parenteral, teofilină, ciclosporină sau itraconazol.

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

Interacțiunea cu alimentele

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

4.6 Sarcina alăptarea și fertilitatea

Sarcina

Siguranța moxifloxacinei în timpul sarcinii la om 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 moxifloxacinei în timpul sarcinii este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Alăptare

Nu există date disponibile referitoare la lactație sau la femeile care alăptează. Datele preclinice arată că moxifloxacina se excretă în laptele matern în cantități mici. În lipsa unor date și din cauza riscului

experimental de afectare a cartilajelor articulațiilor de susținere la animalele imature de către fluorochinolone, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu moxifloxacină (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

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

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

Nu au fost efectuate studii privind efectele moxifloxacinei asupra capacității de a conduce și de a folosi utilaje. Totuși, fluorochinolonele incluzând moxifloxacina, pot să determine o scădere a capacității pacientului de a conduce vehicule sau de a manevra utilaje, datorită reacțiilor adverse de la nivelul SNC (de exemplu, amețeli, pierderea tranzitorie a vederii, vezi pct. 4.8) sau pierderea acută și de scurtă durată a conștiinței (sincopă, vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să observe cum reacționează la administrarea moxifloxacinei înainte de a conduce vehicule sau 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 frecvențe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite după cum urmează:

- 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 ($< 1/10000$)
- necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Necunoscută
Infecții și infestări	Suprainfecții determinate de bacterii rezistente sau fungi de exemplu, candidoză orală și vaginală				
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie Leucopenie Neutropenie Trombocitopenie Trombocitemie Eozinofilie Timp de protrombină prelungit/INR crescut		Valori crescute ale protrombinei /INR scăzut Agranulocitoză Pancitopenie	

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacție alergică (vezi pct. 4.4)	Reacție anafilactică incluzând foarte rar șoc care poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.4) Edem alergic /angioedem (incluzând edem laringeal cu potențial letal vezi pct. 4.4)		
Tulburări endocrine				Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)	
Tulburări metabolice și de nutriție		Hiperlipidemie	Hiperglicemie Hiperuricemie	Hipoglicemie Comă hipoglicemică	
Tulburări psihice*		Reacții anxioase Hiperactivitate psihomotorie/ agitație	Labilitate emoțională Depresie (în cazuri foarte rare, poate să ajungă la comportament de autoagresiune, precum idei suicidale sau încercări de suicid, vezi pct 4.4) Halucinații Delir	Depersonalizare Reacții psihotice (în cazuri foarte rare, poate să ajungă la comportament de autoagresiune, precum idei suicidale sau încercări de suicid, vezi pct 4.4)	

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos*	Cefalee Amețeli	Parestezii și disestezii Tulburări ale gustului (în cazuri foarte rare, incluzând ageuzie) Confuzie și dezorientare Tulburări ale somnului (în special insomnie) Tremor Vertij Somnolență	Hipoestezie Tulburări ale mirosului (incluzând anosmie) Coșmaruri Tulburări de coordonare (incluzând tulburări de mers, în special determinate de amețeli sau vertij) Convulsii inclusiv de tip grand mal (vezi pct. 4.4.) Tulburări ale atenției Tulburări de vorbire Amnezie Neuropatie și polineuropatie periferică	Hiperestezie	
Tulburări oculare*		Tulburări de vedere incluzând diplopie și vedere încețoșată (în special în timpul reacțiilor adverse de la nivelul SNC, vezi pct. 4.4)	Fotofobie	Pierdere tranzitorie a vederii (în special în timpul reacțiilor adverse de la nivelul SNC, vezi pct 4.4 și 4.7) Uveită și defecte de transiluminare bilaterală acută a irisului (vezi pct. 4.4)	
Tulburări acustice și vestibulare*			Tinitus Afectarea auzului inclusiv surditate (de obicei reversibilă)		

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Necunoscută
Tulburări cardiace**	Prelungirea intervalului QT la pacienții cu hipokaliemie (vezi pct. 4.3 și 4.4)	Prelungirea intervalului QT (vezi pct 4.4) Palpitații Tahicardie Fibrilație atrială Angina pectorală	Tahiaritmii ventriculare Sincopă (de exemplu pierderea acută și de scurtă durată a conștienței)	Aritmii nespecifice Torsada vârfulor (vezi pct. 4.4) Stop cardiac (vezi pct. 4.4)	
Tulburări vasculare**		Vasodilatație	Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială	Vasculită	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee (incluzând dispneea din astmul bronșic)			
Tulburări gastro-intestinale	Greață Vărsături Dureri gastro-intestinale și abdominale Diaree	Anorexie Constipație Dispepsie Flatulență Gastrită Valori serice crescute ale amilazelor	Disfagie Stomatită Colita asociată administrării antibioticelor (inclusiv colită pseudomembranoasă, în cazuri foarte rare asociată cu complicații care pot pune viața în pericol, vezi pct. 4.4)		
Tulburări hepatobiliare	Valori serice crescute ale transaminazelor	Insuficiență hepatică (incluzând creșterea LDH) Bilirubinemie crescută Valori serice crescute ale gama-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)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit Erupție cutanată tranzitorie Urticarie Piele uscată		Reacții buloase de tip sindrom Stevens-Johnson sau necroliza epidermică toxică (care poate pune viața în pericol pct. 4.4)	Pustuloza exantematică generalizată acută (AGEP)

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Necunoscută
Tulburări ale țesutului musculo-scheletic, conjunctiv și osos*		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 de miastenii gravis (vezi pct. 4.4)	Rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare		Deshidratare	Afectare renală (inclusiv creșteri ale BUN (Blood Urea Nitrogen) și ale creatininei) Insuficiență renală (vezi pct. 4.4)		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare *		Stare generală de rău (predominant astenie sau oboseală) Dureri nespecifice (inclusiv dureri de spate, în piept, pelvine și ale extremităților) Transpirație	Edem		

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

**S-au raportat cazuri de disecție și anevrism 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, cazuri foarte rare ale următoarelor reacții adverse au fost raportate în urma tratamentului cu alte fluorochinolone, care ar putea să apară, de asemenea, în timpul tratamentului cu moxifloxacină: creșterea presiunii intracraniene (inclusiv pseudotumor cerebri), hipernatraemie, hipercalcemie, anemie hemolitică, reacții de fotosensibilitate (vezi secțiunea 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 prin intermediul Agenției Naționale 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

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

4.9 Supradozaj

Nu se recomandă contramăsuri specifice după supradozajul accidental. În caz de supradozaj, se recomandă tratament de susținere, inclusiv măsurători EKG, din cauza posibilității de prelungire a intervalului QT. Administrarea concomitentă de cărbune cu o doză de 400 mg de moxifloxacină 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: chinolone antibacteriene, fluorochinolone, cod ATC: J01MA14.

Mecanism de acțiune

Moxifloxacina are activitate *in vitro* asupra unui spectru larg de agenți patogeni gram-pozitiv și gram-negativ.

Acțiunea bactericidă a moxifloxacinei rezultă din inhibarea ambelor topoisomerase 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 reducerea 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 moxifloxacina are efect bactericid dependent de concentrație. Concentrațiile bactericide minime (CBM) sunt de ordinul de mărime al concentrațiilor minime inhibitorii (CMI).

Efectul asupra florei intestinale umane

Următoarele modificări ale florei intestinale au fost observate la voluntari, în urma administrării orale de moxifloxacină: *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp. și *Klebsiella* spp. au fost reduse, precum și anaerobii *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. și *Peptostreptococcus* spp.. S-a constatat o creștere 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 tetracilinele nu afectează activitatea antibacteriană a moxifloxacinei. Alte mecanisme de rezistență, cum sunt scăderea permeabilității membranare (întâlnită la *Pseudomonas aeruginosa*) și mecanismele de eflux, pot, de asemenea, afecta și sensibilitatea la moxifloxacină.

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

Niveluri critice

MIC clinic EUCAST și puncte de întrerupere a difuziei discului pentru moxifloxacină (01.01.2012):

Organism	Susceptibil	Rezistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> Grupele A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Niveluri critice care sunt legate de specii*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* datele critice care nu sunt legate de specii au fost determinate în principal pe baza datelor farmacocinetice/farmacodinamice și sunt independente de distribuțiile MIC ale speciilor specifice. Acestea sunt utilizate numai pentru specii cărora nu li s-a acordat un punct de întrerupere specific speciei și nu sunt utilizate cu specii unde criteriile interpretative rămân a fi stabilite.		

Susceptibilitate microbiologică

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și cu timpul pentru specii selectate, iar informațiile locale de rezistență sunt de dorit, în special atunci când se tratează infecții severe. După

cum este necesar, trebuie solicitate sfaturi în cazul în care prevalența locală a rezistenței este în așa fel, încât utilitatea agentului în cel puțin unele tipuri de infecții să fie discutabilă.

Specii sensibile frecvent
<u>Microorganismele aerobe gram-pozitive</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (susceptibil la metilicilină) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Grupa B) <i>Streptococcus milleri</i> group* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> and <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Grupa A) <i>Streptococcus viridans</i> group (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
<u>Microorganismele aerobe gram-negative</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Microorganismele anaerobe</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<u>“Alte” microorganismele</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> *
Speciile pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă
<u>Microorganismele aerobe gram-pozitive</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (rezistent la metilicilină) ⁺
<u>Microorganismele aerobe gram-negative</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>Microorganismele anaerobe</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
Organisme rezistente în mod inerent
<u>Microorganismele aerobe gram-negative</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Activitatea a fost demonstrată satisfăcător la tulpinile sensibile din studiile clinice din indicațiile clinice aprobate. # Tulpinile producătoare de ESBL sunt frecvent rezistente la fluorochinolone ⁺ Rata de rezistență mai mare > 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 de distribuție la starea de echilibru (V_{ss}) este de aproximativ 2 l/kg. Experimentele *in vitro* și *ex vivo* au evidențiat o legare de proteinele plasmatice de aproximativ 40 – 42% independent de concentrația medicamentului. Moxifloxacină se leagă în 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.

Țesut	Concentrație	Loc: Raport plasmatic
Plasma	3,1 mg/l	-
Saliva	3,6 mg/l	0,75 - 1,3
Lichidul 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
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 ² mg/l	0,8 - 1,4 ^{2,3}
Tractul genital feminin*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

* administrare intravenoasă a unei singure doze de 400 mg

¹ 10 ore după administrare

² concentrație pentru fracțiunea nelegată

³ între 3 și 36 de ore după doză

⁴ la terminarea perfuzării

Metabolizare

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

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

Eliminare

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

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.

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 moxifloxacinii nu diferă semnificativ la pacienții cu insuficiență renală (inclusiv clearance al creatininei > 20 ml/minut/1,73 m²). Odată cu scăderea funcției renale, concentrațiile metabolitului M2 (glucuroconjugat) cresc până la de 2,5 ori (cu un clearance al creatininei < 30 ml/minut/1,73 m²).

Insuficiență hepatică

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

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 ≥ 90 mg/kg determină la concentrații plasmatice ≥ 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 ≥ 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 (≥ 60 mg/kg) au condus la concentrații plasmatice ≥ 20 mg/l și au determinat modificări ale electroretinogramei și în cazuri izolate, atrofia retinei.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolan, iepure și maimuță arată că moxifloxacina traversează placentă. Studii la șobolan (per os și intravenos) și maimuță (per os) nu au evidențiat teratogenicitate sau afectare a fertilității după administrarea moxifloxacinii. 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 puilor 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

Croscarmeloză sodică

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză

Macrogol 4000

Oxid feric (E172)

Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Blistere din PP/Al și PVC-PVdC/Al

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

Păstrați în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Blistere din Al/Al

Păstrați în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii de carton conținând blistere din PP/Al transparente sau alb opace sau blistere din PVC-PVdC/Al transparente.

Comprimatele filmate sunt disponibile în ambalaje de 5, 7 și 10 comprimate filmate și în ambalaje pentru uz spitalicesc de 25 (5 x 5), 50 (5 x 10), 70 (7 x 10), sau ambalaje multiple pentru uz spitalicesc conținând 80 (5 ambalaje x 16), respectiv 100 (10 ambalaje x 10) comprimate filmate.

Cutii de carton conținând blistere din Al/Al sunt disponibile pentru ambalajele cu un comprimat filmat.

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

BAYER AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Germania

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14285/2022/01-25

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2022

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