**AUTORIZAŢIE DE PUNERE PE PIAŢĂ NR. 14660/2022/01-03** *Anexa 2*

**Rezumatul caracteristicilor produsului**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

**1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kimoks 400 mg comprimate filmate

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

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

Excipient cu efect cunoscut: galben amurg (E110).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1

**3 FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat

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

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

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

**4 DATE CLINICE**

**4.1 Indicații terapeutice**

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

In urmatoarele indicatii, Moxifloxacina trebuie administrată numai atunci când utilizarea altor medicamente antibacteriene, frecvent recomandate în tratamentul acestor infecţii, este considerată inadecvată:

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

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

* Pneumonie dobândită în colectivitate, cu excepţia cazurilor severe
* Afecţiuni inflamatorii pelviene uşoare până la moderate (infecţii ale tractului genital superior feminin, inclusiv salpingite şi endometrite) fără abcese tubo-ovariene sau pelviene asociate. Kimoks 400 mg comprimate filmate nu este recomandat în monoterapie în afecţiunile inflamatorii pelviene uşoare până la moderate, dar trebuie administrat în asociere cu alte medicamente antibacteriene adecvate (de exemplu o cefalosporină) din cauza rezistenţei crescute a *Neisseria gonorrhoeae* la moxifloxacină , cu excepţia cazului în care rezistenţa *Neisseria gonorrhoeae* poate fi exclusă (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Kimoks 400 mg comprimate filmate poate fi utilizat, de asemenea, pentru a completa o schemă de tratament, la pacienţii care au prezentat ameliorare în timpul tratamentului iniţial cu moxifloxacină administrată intravenos pentru următoarele indicaţii:

* Pneumonie dobândită în colectivitate
* Infecţii complicate ale pielii şi structurilor cutanate

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

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

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Doze (adulți)

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

*Insuficienţă renală/hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la severă sau la pacienţii cronici care efectuează dializă, adică hemodializă şi dializă peritoneală ambulatorie continuă (vezi pct. 5.2 pentru informaţii suplimentare).

Nu există suficiente date la pacienţii cu insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.3).

*Alte grupe speciale de pacienţi*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici şi la cei subponderali.

*Copii şi adolescenţi*

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

Nu s-au determinat eficacitatea şi siguranţa moxifloxacinei la copii şi adolescenţi (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

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

Durata de administrare

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

* Exacerbare acută a bolii pulmonare obstructive cronice incluzând bronşita 5 – 10 zile
* Pneumonie dobândită în colectivitate 10 zile
* Sinuzită bacteriană acută 7 zile
* Afecţiuni inflamatorii pelviene uşoare până la moderate 14 zile

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

*Terapie secvenţială (administrare intravenoasă urmată de administrare orală)*

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

Doza recomandată (400 mg o dată pe zi) şi durata tratamentului pentru indicaţia respectivă nu trebuie depăşite.

**4.3. Contraindicaţii**

* Hipersensibilitate la substanţa activă, la alte chinolone sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
* Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).
* Pacienți cu vârsta sub 18 ani.
* Pacienţi cu antecedente de boli/afecțiuni ale tendoanelor, asociate tratamentului cu chinolone.

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

* Prelungire a intervalului QT congenitală sau dobândită diagnosticată
* Tulburări electrolitice, în special hipokaliemie necorectată
* Bradicardie relevantă din punct de vedere clinic
* Insuficienţă cardiacă relevantă clinic, cu scădere a fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng
* Antecedente de aritmii simptomatice

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

Din cauza datelor clinice limitate, moxifloxacina este contraindicată, de asemenea, la pacienţii cu insuficienţă hepatică (clasificarea Child Pugh C) şi la pacienţii cu concentrații plasmatice ale transaminazelor crescute >5 ori față de limita superioară a valorilor normale.

**4.4 Atenţionări şi precauţii 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 moxifloxacina trebuie inițiat numai în absența unor opțiuni

alternative de tratament și după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc (vezi și

pct. 4.3).

Beneficiul tratamentului cu moxifloxacină, în special în cazul infecţiilor cu grad redus de severitate, trebuie evaluat, luând în considerare informaţiile prezentate la punctul cu privire la atenţionări şi precauţii.

Prelungire a intervalului QTc şi condiţiile clinice cu posibilă prelungire a QTc

La unii pacienți, s-a demonstrat că moxifloxacina prelungeşte intervalul QTc pe electrocardiogramă. La analiza ECG-urilor obţinute în cadrul programului de studii clinice, prelungirea QTc la administrarea moxifloxacinei a fost de 6 ms ± 26 ms, 1,4% comparativ cu momentul iniţial.

Deoarece intervalul QTc la momentul iniţial tinde să fie mai prelungit la femei comparativ cu bărbaţii, femeile pot fi mai sensibile la medicamentele care prelungesc intervalul QTc. De asemenea, pacienţii vârstnici pot fi mai sensibili la efectele medicamentelor asupra intervalului QT.

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

Moxifloxacina trebuie administrată cu precauţie la pacienţii cu afecţiuni proaritmogene curente (în special femei şi pacienţi vârstnici), cum sunt ischemia acută miocardică sau prelungirea intervalului QT, deoarece poate duce la un risc crescut de aritmii ventriculare (inclusiv torsada vârfurilor) şi stop cardiac (vezi, de asemenea, pct. 4.3). Gradul prelungirii intervalului QT poate creşte în funcție de concentraţia plasmatică a medicamentului. Ca urmare, doza recomandată nu trebuie depăşită.

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

Hipersensibilitate/reacţii alergice

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

Tulburări hepatice severe

În cazul administrării moxifloxacinei au fost raportate cazuri de hepatită fulminantă, cu posibilă evoluţie spre insuficienţă hepatică (inclusiv cazuri letale) (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie sfătuiţi să se adreseze medicului înainte de continuarea tratamentului, dacă apar semne şi simptome de hepatită fulminantă, cum sunt astenie cu evoluţie rapidă asociată cu icter, urină închisă la culoare, tendinţă de sângerare sau encefalopatie hepatică.

Trebuie efectuate teste/investigaţii ale funcţiei hepatice în cazurile în care apar semne de disfuncţie hepatică.

Reacții adverse cutanate severe

Reacții adverse cutanate severe (SCAR), inclusiv necroliza epidermică toxică (TEN: cunoscută și

sub numele de sindromul Lyell), sindromul Stevens Johnson (SJS) și Pustuloza exantematică

generalizată acută (AGEP), care ar putea pune viața în pericol sau ar putea fi letale, au fost

raportate cu moxifloxacină (vezi pct. 4.8). În momentul prescripției, pacienții trebuie informați

despre semnele și simptomele reacțiilor cutanate severe și trebuie monitorizați îndeaproape.

Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, moxifloxacină trebuie întreruptă

imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Dacă pacientul a dezvoltat o

reacție gravă, cum ar fi SJS, TEN sau AGEP, cu utilizarea de moxifloxacină, tratamentul cu

moxifloxacină nu trebuie reinițiat la acest pacient în niciun moment.

Pacienții cu predispoziție la crize convulsive

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

Reacții adverse grave prelungite, invalidante și potențial ireversibile

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

Neuropatie periferică

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

Reacții psihice

Reacţiile psihice pot să apară chiar după prima administrare a chinolonelor, inclusiv a moxifloxacinei. În cazuri foarte rare, reacţiile depresive sau psihotice au progresat până la ideație suicidară şi comportament de auto-vătămare, cum sunt tentativele de suicid (vezi pct. 4.8). În cazul în care pacientul dezvoltă aceste reacţii, trebuie întrerupt tratamentul cu moxifloxacină şi adoptate măsurile adecvate. Se recomandă prudenţă în cazul în care moxifloxacina trebuie administrată la pacienţii cu tulburări psihotice sau cu antecedente de boli psihice.

Diaree asociată administrării de antibiotice, inclusiv colită

La administrarea antibioticelor cu spectru larg, inclusiv moxifloxacină, au fost raportate cazuri de diaree asociată cu antibioticele (DAA) şi de colită asociată cu antibioticele (CAA), inclusiv colită pseudomembranoasă şi diaree asociată cu *Clostridium difficile*; manifestările pot varia de la diaree uşoară la colită letală. Prin urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienţii care prezintă diaree în timpul sau după administrarea moxifloxacinei. În cazul în care DAA sau CAA este suspectată sau confirmată, trebuie întrerupt tratamentul curent cu medicamente antibacteriene, inclusiv moxifloxacină şi trebuie adoptate imediat măsuri terapeutice adecvate.

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

Pacienți cu miastenia gravis

Moxifloxacina trebuie administrată cu precauţie la pacienţii cu miastenia gravis, deoarece este posibilă exacerbarea simptomelor.

Tendinită și ruptură de tendon

Tendinita și ruptura de tendon (mai ales la nivelul tendonului lui Ahile, fără a se limita la acesta), uneori bilaterală, poate surveni în primele 48 ore de la inițierea tratamentului cu chinolone și fluorochinolone, apariția acestora fiind raportată chiar și timp de până la câteva luni de la oprirea tratamentului (vezi pct 4.3 și 4.8). Riscul de tendinită și ruptură de tendon este crescut la pacienții vârstnici, la pacienții cu insuficiență renală, la pacienții cu transplant de organ solid și la cei tratați concomitent cu corticosteroizi. Prin urmare, utilizarea concomitentă de corticosteroizi trebuie evitată.

La primul semn de tendinită (de exemplu umflare însoțită de durere, inflamație), tratamentul cu moxifloxacină trebuie oprit și trebuie avut în vedere un tratament alternativ.

Membrul (membrele) afectat(e) trebuie tratat(e) în mod corespunzător (de exemplu prin imobilizare). Nu trebuie utilizați corticosteroizi dacă apar semne de tendinopatie

Disecție și anevrisme de aortă, requrgitare la nivelul valvelor cardiace/incompetență a valvelor cardiace.

Anevrism și disecție aortică

Studiile epidemiologice au raportat un risc crescut de anevrism aortic și disecție de aorta mai ales la pacienții vârstnici, și de regurgitare la nivelul valvei aortice și valvei mitrale după administrarea de fluorochinolone. S-au raportat cazuri de disecție și 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 numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc și după luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente familiale de boală anevrismală sau la pacienții diagnosticați cu anevrism aortic ori de boală congenitală de valve cardiace și / sau disecție de aortă ori boală valvulară cardiacă, sau în prezența altor factori de risc sau condiții predispozante atât a unui anevrism și a unei disecții de aortă, cât și a regurgitării la nivelul unei valve

cardiace /incompetenței unei valve cardiace (de exemplu, Sindromul Marfan sau, sindromul Ehlers-Danlos, sindrom Turner , boala Behcet, hipertensiunea arterială, poliartrită reumatoidă sau, în plus,

-anevrism și disecție de aortă (de exemplu, tulburări vasculare, precum arterită Takayasu sau arterită cu celule gigante, ateroscleroză diagnosticată sau sindrom Sjögren) sau, în plus,

- regurgitării la nivelul unei valve cardiace/incompetenței unei valve cardiace (de exemplu, endocardită infecțioasă).

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

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

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

Pacienţi cu insuficienţă renală

Pacienţilor vârstnici cu tulburări renale trebuie să li se administreze cu precauţie moxifloxacină în cazul în care nu pot menţine un aport lichidian adecvat, deoarece deshidratarea poate creşte riscul de insuficienţă renală.

Tulburări de vedere

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

Oscilații ale glicemiei

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

Prevenirea reacțiilor de fotosensibilitate

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

Totuși, pacienţii trebuie sfătuiţi să evite expunerea la radiaţii UV sau la lumina solară puternică şi/sau prelungită în timpul tratamentului cu moxifloxacină.

Pacienţi cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază

Pacienţii cu antecedente familiale sau cu deficit de glucozo- 6-fosfat dehidrogenază sunt predispuşi la apariţia reacţiilor hemolitice în timpul tratamentului cu chinolone. Prin urmare, moxifloxacina trebuie administrată cu precauţie la acești pacienţi.

Pacienți cu boală inflamatorie pelviană

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

Boala inflamatorie pelviană poate fi cauzată de *Neissseria gonorrhoeae* rezistentă la fluorochinolone. Prin urmare, în aceste cazuri moxifloxacina trebuie administrată concomitent cu un alt antibiotic adecvat (de exemplu o cefalosporină), cu excepţia cazului în care poate fi exclusă rezistenţa la moxifloxacină a *Neisseria gonorrhoeae*. În cazul în care nu se observă o ameliorare clinică după 3 zile de tratament, terapia trebuie reevaluată.

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

Nu a fost stabilită eficacitatea clinică a moxifloxacinei administrate intravenos în tratamentul infecţiilor severe asociate arsurilor, fasceitei și infecţiilor piciorului diabetic cu osteomielită.

Interferenţa cu testele biologice

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

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

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

Copii şi adolescenţi

Din cauza reacţiilor adverse asupra cartilajelelor, observate la animalele tinere (vezi pct. 5.3), administrarea moxifloxacinei este contraindicată la copii şi adolescenţi < 18 ani (vezi pct. 4.3).

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

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

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Interacţiuni cu medicamente

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

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

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

Trebuie lăsat un interval de aproximativ 6 ore între administrarea medicamentelor care conţin cationi bivalenţi sau trivalenţi (de exemplu antiacide care conţin magneziu sau aluminiu, comprimate de didanozină, sucralfat şi medicamente care conţin fer sau zinc) şi administrarea moxifloxacinei.

Utilizarea concomitentă de cărbune activat împreună cu moxifloxacină administrată oral în doză de 400 mg a dus la prevenirea semnificativă a absorbţiei medicamentului şi la reducerea biodisponibilităţii sistemice a acestuia cu mai mult de 80%. Ca urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă a celor două medicamente (cu excepţia supradozajului, vezi şi pct. 4.9).

După administrarea de doze repetate la voluntari sănătoși, moxifloxacina a determinat creșterea Cmax a digoxinei cu aproximativ 30%, fără să influențeze ASC sau concentrațiile minime. Nu sunt necesare precauţii în cazul administrării concomitente cu digoxina.

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

*Modificări ale INR-ului*

A fost raportat un mare număr de cazuri care demonstrează o creştere a activităţii anticoagulantelor orale la pacienţii cărora li s-au administrat cocncomitent medicamente antibacteriene, în special fluorochinolone, macrolide, tetracicline, cotrimoxazol şi unele cefalosporine. Afecțiunile infecţioase şi inflamatorii,vârsta şi starea generală a pacientului par a fi factori de risc. În aceste circumstanţe este dificil de evaluat dacă infecţia sau tratamentul au provocat modificări ale INR-ului (International Normalised Ratio). O măsură de precauţie ar putea fi reprezentată de monitorizarea mai frecventă a INR-ului. Dacă este necesar, doza de anticoagulant cu administrare orală trebuie ajustată în mod corespunzător.

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

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

Interacţiuni cu alimentele

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

**4.6. Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcină

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Nu au fost efectuate studii privind efectele moxifloxacinei asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Cu toate acestea, fluorochinolonele, inclusiv moxifloxacina, pot determina o scădere a capacităţii pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, din cauza reacţiilor adverse de la nivelul SNC (de exemplu ameţeli, pierdere acută și tranzitorie a vederii, vezi pct. 4.8) sau pierdere bruscă şi de scurtă durată a stării de conștiență (sincopă, vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie sfătuiţi să evalueze modul în care reacţionează la moxifloxacină, înainte de a conduce vehicule sau de folosi utilaje.

**4.8 Reacţii adverse**

Mai jos sunt prezentate reacţiile adverse observate în toate studiile clinice efectuate cu moxifloxacină 400 mg (administrată oral sau în terapie secvenţială) și derivate din raportările după punerea medicamentului pe piață, enumerate în funcţie de frecvenţa de apariţie:

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

În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii. Frecvenţele sunt definite astfel:

* frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)
* mai puțin frecvnte (≥ 1/1000 și < 1/100)
* rare (≥ 1/10000 și < 1/1000)
* foarte rare (< 1/10000)
* cu frecvență necunoscut (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Clasificarea pe aparate,**  **sisteme şi organe (MedDRA)** | **Frecvente** | **Mai puţin frecvente** | **Rare** | **Foarte rare** | **Cu frecvență necunoscut (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)** |
| **Infecții și**  **infestări** | Suprainfecții din cauza bacteriilor sau fungilor rezistente(ți) de exemplu candidoză orală și vaginală. |  |  |  |  |
| **Tulburări**  **hematologice și**  **limfatice** |  | Anemie  Leucopenie(i)  Neutropenie  Trombocitopenie  Trombocitemie  Eozinofilie sanguină  Timp de protrombină prelungit/INR crescut |  | Timp de protrombină crescut/INR scăzut  Agranulocitoză  Pancitopenie |  |
| **Tulburări ale sistemului**  **imunitar** |  | Reacţii alergice  (vezi pct. 4.4) | Anafilaxie, inclusiv cu risc vital, foarte rar  Șoc (vezi pct. 4.4)  Edem alergic/ angioedem (inclusiv edem laringian cu posibil risc vital, vezi pct. 4.4) |  |  |
| Tulburări endocrine |  |  |  | Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH) |  |
| **Tulburări metabolice și**  **de**  **nutriție** |  | Hiperlipidemie | Hiperglicemie  Hiperuricemie | Hipoglicemie  Comă hipoglicemică |  |
| **Tulburări**  **psihice\*** |  | Reacții de anxietate  Hiperactivitate  psihomotorie/  agitație | Labilitate emoțională  Depresie (în cazuri foarte rare poate culmina în comportamente de auto-vătămare, cum sunt ideația /gândurile suicidare sau tentativele de suicid, vezi pct. 4.4)  Halucinații  Delir | Depersonalizare  Reacții psihotice (pot culmina în comportament de auto-vătămare, cum sunt ideația /gândurile suicidare sau tentativele de suicid, vezi pct. 4.4) |  |
| **Tulburări ale sistemului**  **nervos\*** | Cefalee  Amețeli | Parestezie și disestezie Tulburări ale gustului (inclusiv ageuzie în cazuri foarte rare)  Confuzie și dezorientare  Tulburări de somn  (mai ales insomnie)  Tremor  Vertij  Somnolenţă | Hipoestezie  Tulburări ale mirosului (inclusiv anosmie)  Vise anormale  Tulburări de coordonare (inclusiv tulburări de mers, în special din cauza amețelilor sau vertijului)  Crize convulsive inclusiv convulsii de tip grand mal  (vezi pct. 4.4)  Tulburări de atenție  Tulburări de vorbit  Amnezie  Neuropatie  periferică și polineuropatie | Hiperestezie |  |
| **Tulburări oculare\*** |  | Tulburări de vedere inclusiv diplopie și vedere încețoșată (în special în cazul reacțiilor la nivelul SNC, vezi pct. 4.4) | Fotofobie | Pierdere tranzitorie a vederii (în special în cazul reacțiilor la nivelul SNC, vezi pct. 4.4 și 4.7)  Uveită și transiluminare bilaterală acută a irisului(vezi pct. 4.4) |  |
| **Tulburări acustice și vestibulare\*** |  |  | Tinitus  Tulburare auditivă inclusiv surditate (de obicei reversibilă) |  |  |
| **Tulburări cardiace** | Prelungire a intervalului QT la pacienți cu hipokaliemie (vezi pct. 4.3 și 4.4) | Prelungire a intervalului QT (vezi pct. 4.4)  Palpitații  Tahicardie  Fibrilaţie atrială,  Angină pectorală | Tahiaritmii ventriculare  Sincopă (pierdere bruscă și de scurtă durată a conștienței) | Aritmii  nespecificate  Torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4)  Stop cardiac (vezi pct. 4.4) |  |
| **Tulburări**  **vasculare** |  | Vasodilataţie | Hipertensiune arterială  Hipotensiune arterială | Vasculită |  |
| **Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale** |  | Dispnee (inclusiv tulburări astmatice) |  |  |  |
| **Tulburări gastro-**  **intestinale** | Greaţă  Vărsături  Tulburări gastro-intestinale și abdominale  Diaree | Scădere a apetitului alimentar  și a consumului de alimente  Constipaţie  Dispepsie  Flatulenţă  Gastrită  Creșterea concentrației plasmatice a amilazei | Disfagie  Stomatită  Colită asociată antibioticelor (inclusiv colită pseudomembranoasă, în cazuri foarte rare asociată cu complicații cu risc vital, vezi pct. 4.4) |  |  |
| **Tulburări hepatobiliare** | Creșteri ale  transaminazelor | Insuficiență hepatică (inclusiv creșteri ale LDH)  Creșteri ale bilirubinemiei  Creșteri ale gamaglutamiltransferazei  Creștere a fosfatazei  alcaline | Icter  Hepatită  (mai ales  colestatică) | Hepatită  fulminantă (poate duce la insuficiență hepatică cu risc vital (inclusiv cazuri letale, vezi pct. 4.4) |  |
| **Afecțiuni ale pielii și ale țesutului subcutanat** |  | Prurit  Erupţie cutanată tranzitorie  Urticarie  Xerodermie |  | Reacții buloase la nivelul pielii  de tip  sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică (cu risc vital potențial, vezi pct. 4.4) | Pustuloza exantematică generalizată acută (AGEP) |
| **Tulburări musculo-scheletice**  **și ale**  **țesutului conjunctiv\*** |  | Artralgie  Mialgie | Tendinită (vezi  pct. 4.4)  Crampe musculare  Spasme musculare  Slăbiciune musculară | Ruptură de tendon (vezi pct. 4.4)  Artrită  Rigiditate musculară  Exacerbare a simptomelor de miastenia gravis (vezi pct. 4.4) | Rabdomioliză |
| **Tulburări renale**  **și ale căilor urinare** |  | Deshidratare | Insuficienţă renală (inclusiv creștere a azotemiei și creatininemiei)  Insuficiență renală (vezi pct. 4.4) |  |  |
| **Tulburări generale și ale locului de administrare\*** |  | Stare generală de rău (mai ales astenie sau oboseală)  Afecțiuni dureroase (inclusiv durere la nivel lombar, toracic, pelvian și la nivelul extremităților)  Transpirații | Edem |  |  |

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

fluorochinolonelor, în unele cazuri indiferent de factorii de risc preexistenți (vezi pct. 4.4).

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

Au fost raportate cazuri foarte rare ale următoarelor reacţii adverse după tratamentul cu alte fluorochinolone, care pot, de asemenea, să apară în timpul tratamentului cu moxifloxacină: presiune intracraniană crescută (inclusiv pseudotumor cerebri), hipernatremie, hipercalcemie, anemie hemolitică, reacţii de fotosensibilitate (vezi pct. 4.4).

**Raportarea reacțiilor adverse selectate**

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la

Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucureşti 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

**4.9 Supradozaj**

Nu se recomandă adoptarea unor măsuri specifice după supradozajul accidental. În caz de supradozaj trebuie aplicat tratamentul simptomatic. Monitorizarea ECG trebuie efectuată din cauza posibilităţii de prelungire a intervalului QT. Administrarea concomitentă a cărbunelui activat împreună cu moxifloxacină 400 mg administrată pe cale orală va scădea biodisponibilitatea sistemică a medicamentului cu peste 80%. Administrarea cărbunelui activat la scurt timp după începerea absorbţiei poate fi utilă pentru prevenirea creşterii excesive a expunerii sistemice la moxifloxacină în cazurile de supradozaj oral.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: chinolone antibacteriene, fluororchinolone, codul ATC: J01MA14

Mecanism de acţiune

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

Acţiunea bactericidă a moxifloxacinei rezultă din inhibarea ambelor topoizomeraze de tip II (ADN girază şi topoizomerază IV), necesare pentru replicarea, transcripţia şi repararea ADN-ului bacterian. Se pare că jumătatea C8-metoxi contribuie la creşterea activităţii şi la scăderea selecţionării de bacterii Gram-pozitiv mutante rezistente, în comparaţie cu jumătatea C8-H. Prezenţa substituentului bicicloaminic voluminos în poziţia C-7 previne efluxul activ asociat cu genele *nor*A sau *pmr*A, întâlnite la anumite bacterii Gram-pozitiv.

Investigaţiile farmacodinamice au demonstrat că moxifloxacina are efect bactericid dependent de concentraţia plasmatică. Concentraţiile bactericide minime (CBM) sunt de ordinul de mărime al concentraţiilor minime inhibitorii (CMI).

Efectul asupra florei intestinale la om

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

Mecanism de rezistență

Mecanismele de dezvoltare a rezistenţei bacteriene care inactivează penicilinele, cefalosporinele, aminoglicozidele, macrolidele şi tetraciclinele nu influenţează activitatea antibacteriană a moxifloxacinei. Alte mecanisme de rezistenţă, cum sunt barierele de permeabilitate (frecvente la *Pseudomonas aeruginosa*) şi mecanismele de eflux, pot influenţa de asemenea sensibilitatea la moxifloxacină.

Rezistenţa *in vitro* la moxifloxacină este dobândită în mai multe etape prin mutaţii la nivelul situsurilor ţintă, la ambele topoizomeraze de tip II, ADN giraza şi topoizomeraza IV. Moxifloxacina este un substrat slab al mecanismelor de eflux activ ale germenilor Gram-pozitiv.

A fost observată rezistenţa încrucişată cu alte fluorochinolone. Cu toate acestea, având în vedere faptul că moxifloxacina inhibă atât topoizomeraza de tip II cât şi topoizomeraza IV cu activitate similară la unele bacterii Gram-pozitiv, aceste bacterii pot fi rezistente la alte chinolone, dar sensibile la moxifloxacină.

Valori critice

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Microorganism** | **Sensibil** | **Rezistent** |
| *Staphylococcus* spp. | ≤ 0,5 mg/l  ≥ 24 mm | > 1 mg/l  < 21 mm |
| *S. pneumoniae* | ≤ 0,5 mg/l  ≥ 22 mm | > 0,5 mg/l  < 22 mm |
| *Streptococcus* grupele A, B, C, G | ≤ 0,5 mg/l  ≥ 18 mm | > 1 mg/l  < 15 mm |
| *H. influenzae* | ≤ 0,5 mg/l  ≥ 25 mm | > 0,5 mg/l  < 25 mm |
| *M. catarrhalis* | ≤ 0,5 mg/l  ≥ 23 mm | > 0,5 mg/l  < 23 mm |
| *Enterobacteriaceae* | ≤ 0,5 mg/l  ≥ 20 mm | > 1 mg/l  < 17 mm |
| Valori critice fără legătură cu specia\* | ≤ 0,5 mg/l | > 1 mg/l |
| \*Valorile critice fără legătură cu specia au fost determinate, în principal, pe baza datelor farmacocinetice/farmacodinamice şi sunt independente de distribuţia valorilor CMI pentru specii specifice. Acestea trebuie utilizate numai la specii pentru care nu s-a stabilit o valoare critică cu specificitate de specie şi nu se utilizează la specii ale căror criterii de interpretare urmează să fie determinate. | | |

Sensibilitatea microbiologică

Prevalenţa rezistenţei dobândite poate varia în funcţie de aria geografică şi în timp pentru speciile selectate, fiind necesare informaţii cu privire la rezistenţa locală, în special pentru tratamentul infecţiilor severe. Dacă este necesar, trebuie solicitată opinia experților, în cazul în care prevalenţa locală a rezistenţei este de asemenea natură încât utilitatea medicamentului, cel puţin în anumite tipuri de infecţii, este pusă sub semnul întrebării.

|  |
| --- |
| **Specii frecvent sensibile** |
| Microorganisme aerobe Gram-pozitiv  *Gardnerella vaginalis*  *Staphylococcus aureus*\* (sensibil la meticilină)  *Streptococcus agalactiae* (de grup B)  Grupul *Streptococcus milleri*\* (*S. anginosus, S. constellatus și S. intermedius*)  *Streptococcus pneumoniae*\*  *Streptococcus pyogenes*\* (de grup A)  Grupul *Streptococcus viridans* *(S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophilus)* |
| Microorganisme aerobe Gram-negativ  *Acinetobacter baumanii*  *Haemophilus influenzae*\*  *Haemophilus parainfluenzae*\*  *Legionella pneumophila*  *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*\* |
| Microorganisme anaerobe  *Fusobacterium* spp.  *Prevotella* spp. |
| Alte microorganisme  *Chlamydophila (*  *Mycoplasma pneumoniae*\* |
| **Specii pentru care rezistenţa dobândită poate constitui o problemă** |
| Microorganisme aerobe Gram-pozitiv  *Enterococcus faecalis\**  *Enterococcus faecium\**  *Staphylococcus aureus* (sensibil la meticilină)+ |
| Microorganisme aerobe Gram-negativ  *Enterobacter cloacae*\*  *Escherichia coli*\*  *Klebsiella pneumoniae*\*#  *Klebsiella oxytoca*  *Neisseria gonorrhoeae\**+  *Proteus mirabilis*\* |
| Microorganisme anaerobe  *Bacteroides fragilis\**  *Peptostreptococcus* spp.\* |
| **Microorganisme cu rezistenţă naturală** |
| Microorganisme aerobe Gram-negativ  *Pseudomonas aeruginosa* |
| \*Activitatea a fost satisfăcător demonstrată pe tulpini sensibile în cadrul studiilor clinice în vederea aprobării indicaţiilor clinice.  #Tulpinile care produc BLSE (beta-lactamaze cu spectru extins) sunt în mod normal rezistente la fluorochinolone  +Rata de rezistenţă > 50% în una sau mai multe ţări |

**5.2. Proprietăţi farmacocinetice**

Absorbţie şi biodisponibilitate

În urma administrării orale, moxifloxacina este absorbită rapid şi aproape complet în organism. Biodisponibilitatea absolută ajunge la aproximativ 91%.

Parametrii farmacocinetici evoluează liniar în intervalul de doze unice cuprins între 50 și 800 mg şi până la 600 mg o dată pe zi, timp de 10 zile. În urma administrării orale a unei doze de 400 mg se ating concentraţii plasmatice maxime de 3,1 mg/l în decurs de 0,5- 4 ore de la administrare. Concentraţiile plasmatice maxime şi minime la starea de echilibru (400 mg o dată pe zi) au fost de 3,2 mg/l, respectiv 0,6 mg/l. La starea de echilibru, expunerea în intervalul de doze este cu aproximativ 30% mai mare decât după prima doză.

Distribuție

Moxifloxacina se distribuie rapid în spaţiile extravasculare; după administrarea unei doze de 400 mg s-a determinat o ASC de 35 mg・oră/l. Volumul aparent de distribuţie la starea de echilibru (Vse) este de aproximativ 2 l/kg. Experimentele *in vitro* şi *ex vivo* au evidenţiat o legare de proteinele plasmatice de aproximativ 40 - 42%, independent de concentraţia medicamentului. Moxifloxacina se leagă în principal de albumina serică.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Țesut** | **Concentrație** | **Raport: Loc:plasmă** |
| Plasmă | 3,1 mg/l | - |
| Salivă | 3,6 mg/l | 0,75 - 1,3 |
| Lichid vezicular | 1,61 mg/l | 1,71 |
| Mucoasa bronșică | 5,4 mg/kg | 1,7 - 2,1 |
| Macrofage alveolare | 56,7 mg/kg | 18,6 - 70,0 |
| Lichidul membranei epiteliale | 20,7 mg/l | 5 - 7 |
| Sinus maxilar | 7,5 mg/kg | 2,0 |
| Sinus etmoidal | 8,2 mg/kg | 2,1 |
| Polipi nazali | 9,1 mg/kg | 2,6 |
| Lichid interstițial | 1,02 mg/l | 0,8 - 1,42,3 |
| Tract genital feminin\* | 10,24 mg/kg | 1,724 |

\* administrarea intravenoasă a unei dozei unice de 400 mg

1 10 ore după administrare

2 concentrația pentru fracțiunea nelegată

3 între 3 și 36 ore după administrarea dozei

4 la terminarea perfuzării

Metabolizarea

Moxifloxacina prezintă o biotransformare de fază II şi se excretă pe cale renală şi biliară/prin materiile fecale sub formă netransformată, precum şi sub forma unui compus sulfoconjugat (M1) şi glucuronoconjugat (M2). M1 şi M2 sunt singurii metaboliţi semnificativi la om şi amândoi sunt inactivi din punct de vedere microbiologic.

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

Eliminare

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

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

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

*Vârstnici și pacienți cu greutate corporală mică*

Au fost observate concentraţii plasmatice mai mari la voluntarii sănătoşi cu greutate corporală mică (cum sunt femeile) şi la voluntarii vârstnici.

*Insuficienţă renală*

Proprietăţile farmacocinetice ale moxifloxacinei nu diferă semnificativ la pacienţii cu insuficienţă renală (inclusiv cu un clearance al creatininei > 20 ml/min/1,73 m2). Odată cu scăderea funcţiei renale, concentraţiile de metabolit M2 (glucuronoconjugat) cresc până la de 2,5 ori (cu un clearance al creatininei < 30 ml/min/1,73 m2).

*Insuficienţă hepatică*

Pe baza studiilor farmacocinetice efectuate până în prezent la pacienţii cu insuficienţă hepatică (clasificarea Child Pugh A, B), nu se poate determina dacă există diferenţe comparativ cu voluntarii sănătoşi. Insuficienţa hepatică a fost asociată cu o expunere mai mare la M1 în plasmă, în timp ce expunerea la medicamentul netransformat a fost comparabilă cu cea de la voluntarii sănătoşi. Nu există suficientă experienţă clinică privind utilizarea moxifloxacinei la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

**5.3. Date preclinice de siguranţă**

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

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

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

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

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

Testele de toxicitate la şobolan şi maimuţă (cu doze repetate pe o perioadă de maximum şase luni) nu au evidenţiat risc oculotoxic. La câine, dozele administrate oral mari (≥ 60 mg/kg) au dus la concentraţii plasmatice ≥ 20 mg/l şi au determinat modificări ale electroretinogramei şi, în cazuri izolate, atrofia retinei.

Studiile de toxicitate asupra funcţiei de reproducere efectuate la şobolan, iepure şi maimuţă indică faptul că moxifloxacina traversează placenta. Studiile efectuate la şobolan (administrare orală şi intravenoasă) şi maimuţă (administrare orală) nu au evidenţiat teratogenicitate sau afectare a fertilităţii după administrarea moxifloxacinei O incidenţă uşor crescută a malformaţiilor vertebrelor şi coastelor a fost observată la fetuşii de iepure, dar numai la o doză (20 mg/kg i.v.) care a fost asociată cu toxicitate maternă severă. A existat o creştere a incidenţei avorturilor la maimuţă şi iepure la concentraţii plasmatice atinse după administrarea dozei terapeutice la om. La şobolan, s-au observat scăderi ale greutății fetale, o creştere a avorturilor prenatale, o durată uşor crescută a gestației şi o creştere a activităţii spontane a puilor de sex masculin şi feminin la doze de 63 ori mai mari decât doza maximă recomandată, exprimată în mg/kg, la concentraţii plasmatice în intervalul celor atinse după administrarea dozelor terapeutice la om.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1. Lista excipienţilor**

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină

Amidon pregelatinizat

Hidroxipropilceluloză de joasă substituţie

Laurilsulfat de sodiu

Stearil fumarat de sodiu

Film:

Alcool polivinilic

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 4000

Talc

Galben amurg (E110)

**6.2. Incompatibilităţi**

Nu este cazul

**6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de temperatură de păstrare.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

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

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

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerinţe speciale.

**7 DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

ALKALOID-INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4

1231 Ljubljana-Črnuče

Slovenia

email: [info@alkaloid.si](mailto:info@alkaloid.si)

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

14660/2022/01-03

**9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Autorizare – Iunie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: Septembrie 2022

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2022