

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGEM, VIA DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO, TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
AT - Áustria	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Alemanha	Octegra 400 mg - Filmtabletten	400 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
BE - Bélgica	THERABEL PHARMA S.A. Rue Egide Van Ophem 108 1180 BRUXELLES Bélgica	PROFLOX 400 MG	400 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
DE - Alemanha	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Alemanha	Octegra 400 mg Filmtabletten	400 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
EL - Grécia	ELPEN A.E. Pharmaceutical Industry 95 Marathonos Av. 190 09 Pikermi- Attica- Athens Grécia	Octegra	400 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
ES - Espanha	Procter and Gamble Pharmaceuticals Iberia, SL WTC Almeda park, edificio 1, 2º planta Cornellá de Llobregat – Barcelona Espanha	OCTEGRA 400 mg comprimidos recubiertos con película	400 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
FR - França	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Alemanha	OCTEGRA 400 mg, comprimé pelliculé	400 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
IT - Itália	Innova Pharma S.p.A. Via M. Civitali, 1 20148 Milano Itália	OCTEGRA	400 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
LU- Luxemburgo	Therabel Pharma 110 Rue Egide Van Ochem B 1180 Bruxelles Bélgica	Proflox	400 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

NL – Países Baixos	Bayer Healthcare AG 51368 Leverkusen Alemanha	Octegra 400 mg tabletten	400 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
PT - Portugal	Bialfar - Produtos Farmacêuticos, Proflox S.A. À Av. da Siderurgia Nacional P.O. Box 56 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal		400 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

Introdução

Octegra comprimidos revestidos por película contêm 400 mg de moxifloxacina como cloridrato. Está aprovado para o tratamento das seguintes infecções bacterianas, no caso de estas serem causadas por bactérias susceptíveis à moxifloxacina:

- Exacerbação aguda da bronquite crónica
- Pneumonia contraída na comunidade, excepto casos graves
- Sinusite bacteriana aguda (adequadamente diagnosticada).

Os comprimidos devem ser tomados por via oral, uma vez por dia, até um máximo de 10 dias, consoante a indicação. Em ensaios clínicos, os comprimidos foram estudados por um período máximo de 14 dias de tratamento. O Octegra foi inicialmente aprovado em Junho de 1999.

Este procedimento consiste num recurso na sequência de um Procedimento de Reconhecimento Mútuo referente ao supra-mencionado pedido de alteração, que foi apresentado para Octegra comprimidos revestidos por película na Alemanha enquanto Estado-Membro de Referência (EMR) e aos Estados-Membros Interessados (EMI) AT, BE, EL, ES, FR, IT, LU, NL e PT em 5 de Dezembro de 2006. Este procedimento de alteração de Reconhecimento Mútuo teve início em 7 de Dezembro de 2006.

O pedido de alteração do PRM DE/H/156/01/II/34 refere-se a uma extensão da indicação para incluir o tratamento da doença inflamatória pélvica (DIP) ligeira a moderada, ou seja, infecções do tracto genital superior, incluindo salpingite e endometrite.

As objecções e reservas relativamente à eficácia e segurança do Octegra na indicação proposta foram levantadas durante o procedimento de alteração de Reconhecimento Mútuo. Com estas reservas em mente, durante o Procedimento de Reconhecimento Mútuo, a Bélgica considerou não ter sido demonstrada a existência de uma relação benefício/risco positiva, sendo necessária a apresentação de provas mais consistentes para assegurar a concessão da indicação objecto do pedido.

Na medida em que estas reservas não foram dissipadas no decorrer do procedimento de alteração, em 19 de Outubro de 2007, a Bélgica apresentou ao CHMP a notificação de um recurso oficial para Arbitragem ao abrigo do número 12 do artigo 6.º do Regulamento CE n.º 1084/2003 da Comissão.

As principais questões por resolver identificadas pela Bélgica foram, em termos de eficácia, a emergência de estirpes de *N. gonorrhoeae* resistentes à moxifloxacina e a exequibilidade do tratamento na indicação proposta na prática clínica. Em termos de segurança, a duração mais longa do tratamento, o risco de efeitos na cartilagem de doentes jovens e os riscos de prolongamento do intervalo QT foram as reservas avançadas.

O procedimento de recurso teve início em 15 de Novembro de 2007 com a adopção de uma Lista de Perguntas do CHMP destinada a ser respondida pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado.

Eficácia

No decurso da alteração que antecedeu este recurso, tornou-se evidente a necessidade de evitar uma terapêutica empírica da DIP com moxifloxacina devido à percentagem elevada de estirpes de *N. gonorrhoeae* resistentes à moxifloxacina e outras quinolonas. Foi, contudo, levantada a possibilidade de isto não ser compatível com a prática clínica.

A revisão das directrizes e dos dados sobre eficácia clínica disponíveis veio mostrar que a moxifloxacina só pode ser utilizada para o tratamento da DIP sob a forma de monoterapia após a

disponibilização dos resultados das análises microbiológicas. Na prática clínica, estes casos limitam-se, geralmente, às situações em que não é possível uma associação com um agente aprovado activo contra a *N. gonorrhoeae* resistente à fluoroquinolona ou aos casos de falha terapêutica com uma terapêutica diferente.

O CHMP considerou que, devido à emergência de estirpes de *N. gonorrhoeae* resistentes à fluoroquinolona, a moxifloxacina não deve ser utilizada na monoterapia empírica da DIP ligeira a moderada, salvo no caso de ser possível excluir a ocorrência de resistência à moxifloxacina. Na prática clínica, isto significa que a moxifloxacina deve ser utilizada em associação com um agente aprovado activo contra a *N. gonorrhoeae* resistente à fluoroquinolona (por ex., uma cefalosporina) para o tratamento empírico da DIP, excepto no caso de se excluir a infecção por *N. gonorrhoeae* resistente à moxifloxacina.

Para cobrir todos os agentes etiológicos da DIP, deveria proceder-se à administração empírica de uma combinação com uma outra classe de antibióticos, como as cefalosporinas (por ex., ceftriaxona 250 mg intramuscular (IM) numa dose única), semelhante a outros regimes de tratamento recomendados administrados em associação.

Ainda que seja amplamente aceite que a monoterapia aumenta a adesão ao tratamento, este exemplo de terapêutica de associação não diminuiria a referida adesão na medida em que a cefalosporina proposta teria de ser apenas administrada uma vez no decurso da consulta ao médico, sendo que só a moxifloxacina teria de ser continuada por via oral. Mesmo que se reconheça que cerca de 95% das mulheres com uma DIP podem ser ‘sobre-tratadas’ com esta terapêutica de associação, este facto supera o risco potencial de não tratar cerca de 5% de uma população predominantemente muito jovem, passível de desenvolver sequelas graves a longo prazo.

Segurança

Neste procedimento de recurso, o CHMP centrou-se no risco de um prolongamento mais frequente do intervalo QT nas mulheres à luz do regime de tratamento prolongado na DIP (14 dias *versus* 5 a 10 dias), no risco de co-administração com outras substâncias passíveis de afectarem o intervalo QT e nos possíveis efeitos adversos na cartilagem na população sob tratamento.

O prolongamento do intervalo QT é um conhecido efeito indesejado da moxifloxacina. Os dados disponíveis não demonstraram a existência de quaisquer provas de um aumento da morbilidade cardíaca relacionada com a terapêutica oral com moxifloxacina em comparação com a terapêutica antibiótica comparadora, sobretudo numa população feminina mais jovem, ainda que, noutros ensaios, o prolongamento do intervalo QT e a *torsades de pointes* tenham sido mais habituais nas mulheres do que nos homens. Regra geral, as mulheres com DIP são mulheres jovens com poucas doenças subjacentes e medicações concomitantes. A análise da incidência de eventos cardíacos adversos não revelou subgrupos especiais de doentes com DIP nos quais a moxifloxacina representa um risco maior do que os tratamentos comparadores.

O CHMP considerou que, geralmente, as mulheres tratadas para a DIP por um período máximo de 14 dias não apresentam um risco acrescido de eventos cardíacos adversos em comparação com a duração de tratamento mais curta noutras indicações.

Relativamente aos eventos cardíacos adversos globais, não se observaram diferenças entre a terapêutica com a moxifloxacina de duração curta (até 5 dias) e de duração mais longa (até 15 dias). Além disso, o risco de prolongamento do intervalo QT já é suficientemente abordado nas Informações do Medicamento e será apropriadamente seguido pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado no enquadramento pós-comercialização.

Contudo, o CHMP considerou que o prolongamento do intervalo QT na DIP deve ser cuidadosamente abordado pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado nos futuros relatórios periódicos de

atualização de segurança (PSUR). O titular da Autorização de Introdução no Mercado comprometeu-se a monitorizar este evento adverso nos próximos relatórios periódicos de atualização de segurança e comprometeu-se ainda a fornecer um Plano de Gestão dos Riscos atualizado, tomando em linha de conta a nova indicação de DIP ligeira a moderada.

Devido ao risco potencial de efeitos adversos na cartilagem de doentes com idade inferior a 18 anos e considerando que a DIP afecta sobretudo mulheres jovens, o enunciado existente da contra-indicação em crianças e adolescentes foi adicionalmente caracterizado, mais especificamente, que o medicamento está contra-indicado nos doentes com idade inferior a 18 anos.

Globalmente, o CHMP concordou que a relação benefício/risco da moxifloxacina na indicação da DIP por um máximo de 14 dias é positiva. As informações e recomendações referentes à tomada destas medidas antes da prescrição da moxifloxacina são adequadamente abordadas nas secções de ‘contra-indicações’ e ‘advertências – precauções de utilização’ do RCM e FI.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DO FOLHETO INFORMATIVO

- O Comité teve em linha de conta o Recurso apresentado ao abrigo do número 12 do artigo 6.º do Regulamento (CE) n.º 1084/2003 da Comissão para o Octegra e denominações associadas (ver Anexo I).
- O Comité considerou a existência de dados consistentes que demonstram a eficácia do Octegra na indicação “*Tratamento da doença inflamatória pélvica (DIP) ligeira a moderada, ou seja, infecções do tracto genital superior, incluindo salpingite e endometrite*”; contudo, devido à emergência de resistência à *N. gonorrhoeae*, a moxifloxacina não deve ser utilizada em monoterapia empírica, salvo no caso de ser possível excluir a existência de *N. gonorrhoeae* resistente à moxifloxacina.
- O Comité considerou não ser de esperar que surjam questões adicionais de segurança com a indicação reivindicada em comparação com as indicações previamente aprovadas.
- Considerando os dados apresentados sobre eficácia e segurança, o Comité considerou que a relação benefício / risco para o Octegra e denominações associadas no “*Tratamento da doença inflamatória pélvica (DIP) ligeira a moderada, ou seja, infecções do tracto genital superior, incluindo salpingite e endometrite*” com as restrições referentes à monoterapia empírica era favorável;
- Consequentemente, o CHMP recomendou a alteração das secções 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 5.1 e 5.2 do Resumo das características do Medicamento e das secções relevantes do Folheto Informativo, tal como estipulado no Anexo III para o Octegra e denominações associadas (ver Anexo I).

ANEXO III

**ALTERAÇÕES AO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO
E FOLHETO INFORMATIVO
(APENAS SECÇÕES RELEVANTES)**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

[Nome de fantasia] 400 mg comprimidos revestidos está indicado no tratamento das seguintes infecções bacterianas:

- Exacerbações agudas de bronquite crónica
 - Pneumonia adquirida na comunidade, exceptuando casos graves
 - Sinusite aguda de origem bacteriana (adequadamente diagnosticada)
 - Doença inflamatória pélvica ligeira a moderada (i.e. infecções do tracto genital superior feminino, incluindo salpingite e endometrite), sem abscesso pélvico ou tubo-ovário associado.
- [Nome de fantasia] 400 mg comprimidos revestidos por película não são recomendados para utilização em monoterapia da doença inflamatória pélvica ligeira a moderada mas devem ser dados em combinação com outro agente antibacteriano apropriado (ex. uma cefalosporina) devido ao aumento de resistência da *Neisseria gonorrhoea* à moxifloxacina, a não ser que se possa excluir *Neisseria gonorrhoea* resistente à moxifloxacina (ver secções 4.4 e 5.1).

[Nome de fantasia] 400 mg comprimidos revestidos está indicado no tratamento das infecções acima referidas quando causadas por bactérias susceptíveis à moxifloxacina.

Devem considerar-se as orientações oficiais relativamente ao uso adequado de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia (adultos)

Um comprimido revestido de 400 mg uma vez ao dia.

Disfunção renal/hepática

Não são necessários ajustamentos posológicos em doentes com disfunção da função renal ligeira a grave ou em doentes em diálise crónica i.e. hemodiálise e diálise peritoneal contínua ambulatoria (ver secção 5.2 para mais informações).

Não existem dados suficientes em doentes com disfunção da função hepática (ver secção 4.3).

Outras populações de doentes especiais

Não são necessários ajustamentos posológicos em doentes idosos ou com baixo peso corporal.

Crianças e adolescentes

A moxifloxacina está contra-indicada em crianças e adolescentes (< 18 anos). Não está estabelecida a eficácia e a segurança da moxifloxacina em crianças e adolescentes (ver secção 4.3).

Modo de administração

Os comprimidos revestidos devem engolir-se inteiros com uma quantidade suficiente de líquido e podem tomar-se independentemente das refeições.

Duração da administração

[Nome de fantasia] 400 mg comprimidos revestidos por película deve ser usado em tratamentos com a seguinte duração:

- | | |
|--|-----------|
| - Exacerbações agudas de bronquite crónica | 5-10 dias |
| - Pneumonia adquirida na comunidade | 10 dias |
| - Sinusite aguda | 7 dias |
| - Doença inflamatória pélvica ligeira a moderada | 14 dias |

[Nome de fantasia] 400 mg comprimidos revestidos foi estudado em ensaios clínicos em tratamentos com uma duração até 14 dias.

Não deve exceder-se a posologia recomendada (400 mg uma vez ao dia) nem a duração do tratamento em cada uma das indicações passíveis de tratamento.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à moxifloxacina, a outras quinolonas ou a qualquer dos excipientes.
- Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6).
- Doentes de idade inferior a 18 anos.
- Doentes com antecedentes de doença/alteração dos tendões relacionada com tratamento com quinolonas.

Após a exposição à moxifloxacina foram observadas alterações na electrofisiologia cardíaca na forma de prolongamento do intervalo QT, quer nas investigações pré-clínicas quer no ser humano. Por razões de segurança, a moxifloxacina está assim contra-indicada em doentes com:

- Prolongamento do intervalo QT documentado, congénito ou adquirido
- Alterações electrolíticas, em particular hipocaliemia não corrigida
- Bradicardia clinicamente relevante
- Disfunção cardíaca clinicamente relevante com redução da fracção de ejeção do ventrículo esquerdo
- Antecedentes de arritmias sintomáticas

Moxifloxacina não deve ser usada simultaneamente com outros fármacos que prolonguem o intervalo QT (ver também secção 4.5).

Devido à informação clínica limitada, a moxifloxacina está também contra-indicada em doentes com disfunção da função hepática (Child Pugh C) e em doentes com aumento das transaminases > 5 vezes o Limite Superior Normal (LNS).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

- Foram notificadas reacções alérgicas e de hipersensibilidade para as fluoroquinolonas incluindo a moxifloxacina após a primeira administração. As reacções anafiláticas podem evoluir para situações de choque com risco de vida, mesmo após a primeira administração. Nestes casos o tratamento com moxifloxacina deve ser interrompido e iniciado um tratamento adequado (ex.: tratamento para situações de choque).
- A moxifloxacina demonstrou prolongar o intervalo QTc no electrocardiograma de alguns doentes. Na análise dos ECG obtidos no programa de ensaios clínicos, o prolongamento do intervalo QTc com a moxifloxacina foi de $6 \text{ mseg} \pm 26 \text{ mseg}$, ou 1,4 %, quando comparado com a linha basal.

Os medicamentos capazes de diminuir os níveis de potássio devem ser usados com prudência nos doentes tratados com moxifloxacina.

A moxifloxacina deve ser usada com precaução em doentes que apresentem situações pró-arrítmicas, tais como isquémia aguda do miocárdio ou prolongamento do intervalo QT, que podem resultar num aumento do risco de arritmias ventriculares (incl. torsades de pointes) e paragem cardíaca (ver também a secção 4.3). A magnitude do prolongamento do intervalo QT pode aumentar com o aumento das concentrações de fármaco. Por este motivo as doses recomendadas não devem ser excedidas.

O benefício do tratamento com moxifloxacina, em especial em infecções com um baixo grau de gravidade, deve ser ponderado face às informações incluídas na secção advertências e precauções.

Se, durante o tratamento com moxifloxacina, ocorrerem sinais de arritmias cardíacas, deverá interromper-se o tratamento e efectuar-se um ECG.

- Foram notificados casos de hepatite fulminante, com potencial disfunção hepática e risco de vida, com a moxifloxacina (ver secção 4.8). Devem aconselhar-se os doentes a contactar o seu médico antes de continuar o tratamento caso surjam sinais e sintomas de doença hepática fulminante, tais como astenia de progressão rápida associada a icterícia, urina escura, tendência para hemorragia ou encefalopatia hepática.
Nos casos em que haja indicações de ocorrência de disfunção hepática devem efectuar-se análises à função hepática.
- Sabe-se que as quinolonas podem desencadear crises convulsivas. A sua utilização deve ser feita com cuidado nos doentes com perturbações do SNC que possam predispor ou diminuir o limiar de crises convulsivas.
- Foi notificada colite associada a antibióticos (incl. colite pseudomembranosa) em associação com a utilização de antibióticos de largo espectro, incluindo a moxifloxacina; deste modo é importante considerar este diagnóstico em doentes que desenvolvem diarreia grave durante ou após a utilização de moxifloxacina. Nesta situação devem imediatamente iniciar-se medidas terapêuticas adequadas. Os fármacos que inibem o peristaltismo encontram-se contra-indicados nesta situação.
- Durante o tratamento com quinolonas, incluindo a moxifloxacina, pode ocorrer inflamação e ruptura de tendão, particularmente em doentes idosos e em doentes concomitantemente tratados com corticosteróides. Aos primeiros sinais de dor ou inflamação os doentes devem interromper o tratamento com moxifloxacina e manter o(s) membro(s) afectado(s) em repouso.
- A moxifloxacina deve ser utilizada com precaução em doentes idosos com alterações renais que sejam incapazes de manter uma ingestão de fluidos adequada, pois a desidratação pode aumentar o risco de disfunção renal.
- Se ocorrer uma diminuição da visão ou se se verificarem quaisquer efeitos a nível ocular deve imediatamente ser consultado um oftalmologista.
- Está demonstrado que as quinolonas podem provocar reacções de fotosensibilidade nos doentes. Contudo, estudos demonstraram que a moxifloxacina possui um baixo risco de indução de fotosensibilidade. No entanto, os doentes devem ser aconselhados a evitar a exposição quer à irradiação UV quer à luz solar prolongada e/ou intensa no decurso do tratamento com moxifloxacina.
- Doentes com antecedentes familiares ou com deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase são susceptíveis a reacções hemolíticas quando tratados com quinolonas. Deste modo, a moxifloxacina deve ser usada com cuidado nestes doentes.
- Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência Lapp lactase ou malabsorção glucose-galactose não devem tomar este medicamento.
- Para doentes com doença inflamatória pélvica complicada (ex.: associada a um abscesso tubo-ovárico ou pélvico), para os quais é considerado necessário um tratamento intravenoso, o tratamento com [Nome de fantasia] 400 mg comprimidos revestidos por película não é recomendado.
- A doença inflamatória pélvica pode ser causada por *Neisseria gonorrhoeae* resistente às fluoroquinolonas. Por este motivo, o tratamento empírico com moxifloxacina deve ser administrado com outro antibiótico apropriado (ex.: uma cefalosporina) a não ser que possa ser excluída *Neisseria gonorrhoeae* resistente à moxifloxacina. Se não se obtiver melhoria clínica ao fim de 3 dias, o tratamento deve ser reconsiderado.
- Devido a efeitos adversos na cartilagem de animais jovens (ver secção 5.3) é contra-indicada a utilização de moxifloxacina em crianças e adolescentes < 18 anos (ver secção 5.3).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: Antibacterianos da classe das quinolonas, fluoroquinolonas, código ATC: J01MA 14.

Mecanismo de acção

A moxifloxacinina possui actividade *In vitro* face a um vasto grupo de organismos patogénicos Gram-positivo e Gram-negativo. A acção bactericida da moxifloxacinina resulta da inibição de ambos os tipos de topoisomerasas II (ADN girase e topoisomerase IV) necessárias para a replicação, transcrição e reparação do ADN bacteriano. Sabe-se que o grupo C8-metoxi contribui para o aumento da actividade e diminuição da selecção dos mutantes resistentes das bactérias Gram-positivos comparativamente ao grupo C8-H. A presença de um substituinte volumoso bicicloamina na posição C-7 previne o efluxo activo, associado aos genes *norA* ou *pmrA* observados em certas bactérias Gram-positivos. Investigações farmacodinâmicas, demonstraram que a moxifloxacinina exhibe uma taxa de mortalidade dependente da concentração. Verificou-se que as concentrações bactericidas mínimas (CBM) se situam no intervalo das concentrações inibitórias mínimas (CIM).

Interferências com os meios de cultura

O tratamento com moxifloxacinina pode originar resultados falsamente negativos para *Mycobacterium* spp., devido à supressão do crescimento micobacteriano.

Efeitos sobre a flora intestinal na espécie humana

Foram observadas as seguintes alterações na flora intestinal de voluntários após a administração oral de moxifloxacinina: *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp., e *Klebsiella* spp. foram reduzidos, e foram igualmente reduzidos os anaeróbios *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp., e *Peptostreptococcus* spp. Para o *Bacteroides fragilis* ocorreu um aumento. Estas alterações regressaram ao normal ao fim de duas semanas.

Mecanismo de resistência

Os mecanismos de resistência que inactivam as penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos, macrólidos e tetraciclinas não interferem com a actividade antibacteriana da moxifloxacinina. Outros mecanismos de resistência tais como barreiras à permeabilidade (comuns na *Pseudomonas aeruginosa*) e mecanismos de efluxo podem afectar também a susceptibilidade à moxifloxacinina. A resistência *In vitro* à moxifloxacinina é adquirida gradualmente através de mutações no local alvo em ambas as topoisomerasas II, DNA girase e topoisomerase IV. A moxifloxacinina é um substrato pobre para mecanismos activos de efluxo em organismos Gram-positivos. Observa-se resistência cruzada com outras fluoroquinolonas. Contudo, uma vez que a moxifloxacinina inibe ambas as topoisomerasas II e IV com actividade similar em algumas bactérias Gram-positivos, estas bactérias podem ser resistentes a outras quinolonas, mas susceptíveis à moxifloxacinina.

Dados de susceptibilidade *in vitro*

Concentrações críticas clínicas da CIM EUCAST para a moxifloxacinina (31.01.2006):

Organismo	Susceptível	Resistente
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Streptococcus</i> Grupos A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>H. Influenzae</i> e <i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	>1 mg/l
Concentrações críticas relacionadas com não espécies*	≤ 0,5 mg/l	>1 mg/l

*As concentrações críticas relacionadas com as não espécies foram principalmente determinadas com base nos dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos e são independentes das distribuições da CIM de espécies específicas. Destinam-se a ser usadas apenas para espécies às quais não tenham sido atribuídas concentrações críticas específicas da espécie e não são para utilização com espécies onde o critério de interpretação permanece por determinar (aneróbios Gram-negativos).

Na seguinte tabela, são apresentadas as concentrações críticas, para os testes CIM (mg/l) ou testes de difusão do disco (zona de diâmetro [mm]) usando um disco de moxifloxacinina 5µg, do "Clinical and Laboratory Institute"™ (CLSI), antigamente denominado NCCLS.

Concentrações críticas de difusão dos discos e CIM “Clinical and Laboratory Institute™”(CLSI) para *Staphylococcus* spp e organismos aeróbios (M100-S17, 2007) e CIM para anaeróbios (M11-A7, 2007):

Organismo	Susceptível	Intermédio	Resistente
<i>S. pneumoniae</i>	≤1 mg/l ≥ 18 mm	2 mg/l 15-17 mm	≥ 4 mg/l ≤14 mm
<i>Haemophilus</i> spp.	≤1 mg/l ≥ 18 mm	- -	- -
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤0.5 mg/l ≥ 24 mm	1 mg/ l 21-23 mm	≥2 mg/l ≤20 mm
Anaeróbios	≤ 2 mg/l	4 mg/l	≥ 8 mg/l

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e ao longo do tempo para espécies seleccionadas e é desejável informação local sobre a resistência, em particular ao tratar infecções graves. Quando necessário, onde a prevalência de resistência local é tal que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções é questionável, deve procurar-se ajuda de um especialista.

Espécies geralmente susceptíveis
<u>Microrganismos aeróbios Gram-positivo</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (sensível à meticilina) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Grupo B) Grupo <i>Streptococcus milleri</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> e <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Grupo A)
<u>Microrganismos aeróbios Gram-negativo</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Microrganismos Anaeróbios</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
“Outros” microorganismos <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema
<u>Microrganismos aeróbios Gram-positivo</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (resistente à meticilina) ⁺
<u>Microrganismos aeróbios Gram-negativo</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * ⁺
Organismos inerentemente resistentes
<u>Microrganismos aeróbios Gram-negativo</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* * Foi demonstrada satisfatoriamente em estirpes sensíveis actividade em estudos clínicos nas indicações aprovadas # # Estirpes produtoras de ESBL são geralmente resistentes às fluoroquinolonas ⁺ Taxa de resistência >50% em um ou mais países

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e Biodisponibilidade

A moxifloxacina é absorvida rápida e quase completamente após administração oral. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 91%.

A farmacocinética é linear no intervalo 50 – 800 mg de dose única e até 600 mg na posologia de uma vez ao dia durante 10 dias. Após uma dose oral de 400 mg a concentração máxima de 3,1 mg/l é atingida ao fim de 0,5 – 4 h após a administração. As concentrações pico e vale no estado estacionário (400 mg uma vez ao dia) foram de 3,2 e 0,6 mg/l, respectivamente. No estado estacionário a exposição dentro do intervalo posológico é aproximadamente 30 % mais elevada que após a primeira administração.

Distribuição

A moxifloxacina é distribuída muito rapidamente aos espaços extravasculares; após a administração de uma dose de 400 mg observa-se uma AUC de 35 mg.h/l. O volume de distribuição no estado estacionário (V_{ss}) é de aproximadamente 2 l/kg. A experimentação *in vitro* e *ex vivo* mostrou uma taxa de ligação às proteínas de aproximadamente 40 – 42 % independente da concentração do fármaco. A moxifloxacina liga-se principalmente à albumina sérica.

Foram observadas as seguintes concentrações máximas (média geométrica) após a administração de doses orais únicas de 400 mg de moxifloxacina:

Tecido	Concentração	Relação conc. Local: conc. plasmática
Plasma	3,1 mg/l	--
Saliva	3,6 mg/l	0,75-1,3
Líquido da bolha	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
Mucosa brônquica	5,4 mg/kg	1,7 – 2,1
Macrófagos alveolares	56,7 mg/kg	18,6 – 70,0
Fluído de revestimento epitelial	20,7 mg/l	5 - 7
Seios maxilares	7,5 mg/kg	2,0
Seios etmóides	8,2 mg/kg	2,1
Pólipos nasais	9,1 mg/kg	2,6
Fluído intersticial	1,0 ² mg/l	0,8-1,4 ^{2,3}
Tracto genital feminino*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

* administração intravenosa de uma dose única de 400 mg

¹ 10 h após a administração

² concentração de fármaco não ligado

³ de 3 horas até 36 horas pós-dose

⁴ no final da perfusão

Metabolismo

A moxifloxacina sofre biotransformação de fase II e é excretada por via renal, biliar/fecal na forma de fármaco inalterado e na forma de composto sulfoconjugado (M1) e glucoronido (M2). M1 e M2 são os únicos metabolitos relevantes na espécie humana, e ambos são microbiologicamente inativos.

Nos estudos clínicos de Fase I e *in vitro* não foram observadas interações farmacocinéticas com outros fármacos sujeitos a biotransformação de fase I envolvendo enzimas do citocromo P450. Não existem indicações de metabolismo oxidativo.

Eliminação

A moxifloxacina é eliminada do plasma com uma semi-vida terminal média de aproximadamente 12 horas. O índice médio total aparente de depuração corporal após uma dose de 400 mg varia de 179 a 246 ml/min. O índice de depuração renal situou-se em cerca de 24 – 53 ml/min sugerindo uma reabsorção tubular parcial do fármaco a partir dos rins.

Após a administração de uma dose de 400 mg a recuperação da urina (aproximadamente 19 % para o fármaco inalterado, aproximadamente 2,5 % para o M1 e aproximadamente 14 % para o M2) e fezes (aproximadamente 25 % para o fármaco inalterado, aproximadamente 36 % para o M1 e ausência de recuperação para o M2) totalizaram aproximadamente 96 %.

A administração concomitante de moxifloxacina com ranitidina ou probenacide não alterou o índice de depuração renal do fármaco inicial.

Em indivíduos saudáveis com baixo peso corporal (tais como mulheres) e em indivíduos idosos observam-se concentrações plasmáticas mais elevadas.

As propriedades farmacocinéticas da moxifloxacina não são significativamente diferentes em doentes com disfunção renal (incluindo uma taxa de depuração da creatinina $>20\text{ml/min./1,73 m}^2$). Quando a função renal diminui, as concentrações do metabolito M2 (glucoronido) aumentam num factor de 2,5 (com uma taxa de depuração de creatinina $< 30\text{ ml/min./1,73 m}^2$).

Com base nos estudos farmacocinéticos efectuados até ao momento em doentes com disfunção hepática (Child-Pugh A, B) não é possível determinar se há diferenças em comparação com voluntários saudáveis. A disfunção da função hepática foi associada a uma exposição plasmática mais elevada ao M1, enquanto a exposição ao fármaco inicial era comparável à exposição em voluntários saudáveis. A experiência de utilização de moxifloxacina em doentes com disfunção hepática é insuficiente.

FOLHETO INFORMATIVO

1. O QUE É [NOME DE FANTASIA] 400 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA E PARA QUE É UTILIZADO

[Nome de fantasia] é um antibiótico pertencente à família das quinolonas. [Nome de fantasia] contém como substância activa moxifloxacina que pertence a um grupo de antibióticos chamados fluoroquinolonas. [Nome de fantasia] actua matando as bactérias causadoras de infecções, quando são provocadas por bactérias que são susceptíveis à substância activa, moxifloxacina.

[Nome de fantasia] é utilizado em adultos no tratamento das seguintes infecções bacterianas:

- Agravamento súbito da bronquite crónica (exacerbação aguda de bronquite crónica)
- Infecção dos pulmões (pneumonia) adquirida fora do hospital, exceptuando casos graves
- Infecção aguda dos seios perinasais (sinusite aguda bacteriana)
- Infecções ligeiras a moderadas do tracto genital superior feminino (doença inflamatória pélvica), incluindo infecções das trompas de falópio e infecções da membrana mucosa do útero. Os comprimidos de [Nome de fantasia] não são suficientes como único tratamento deste tipo de infecções e por este motivo deve ser prescrito pelo seu médico outro antibiótico para o tratamento de infecções do tracto genital superior feminino (ver a secção 2, *Antes de tomar [Nome de fantasia]... Tomar especial cuidado...*, *Antes de tomar [Nome de fantasia] 400 mg comprimidos revestidos por película*).

2. ANTES DE TOMAR [NOME DE FANTASIA] 400 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA

Fale com o seu médico se tiver dúvidas se pertence ou não a um dos grupos de doentes a seguir indicados.

Não tome [Nome de fantasia] 400 mg comprimidos revestidos por película

- Se é alérgico (hipersensível) à substância activa, moxifloxacina, a qualquer outro antibiótico do grupo das quinolonas ou a qualquer dos outros componentes (ver secção 6. *Outras informações*) de [Nome de fantasia] 400 mg comprimidos revestidos por película.
 - Se está grávida ou a amamentar.
 - Se tem menos de 18 anos de idade.
 - Se tem antecedentes de doença ou alteração dos tendões relacionada com o tratamento com antibióticos do grupo das quinolonas (ver as secções *Tomar especial cuidado...* e *4. Efeitos secundários possíveis*).
 - Se nasceu com, ou sofre de alguma anomalia que cause alterações no electrocardiograma (ECG, registo eléctrico do coração),
se tem um desequilíbrio de sais no sangue, especialmente baixas concentrações de potássio no sangue (hipocaliemia) as quais não estão actualmente a ser compensadas pelo tratamento,
se tem um ritmo cardíaco muito lento (bradicardia),
se tem um coração fraco (disfunção cardíaca),
se tem antecedentes de ritmos cardíacos anormais (arritmias),
se está a tomar outros medicamentos que resultam em alterações anormais do ECG (ver secção *Tomar outros medicamentos*).
- Isto acontece porque [Nome de fantasia] pode causar uma certa alteração no ECG, que consiste no prolongamento do intervalo QT, ou seja, atraso na condução dos sinais eléctricos.
- Se tem uma doença grave do fígado ou aumento das enzimas do fígado (transaminases) 5 vezes acima do limite normal superior.

Tomar especial cuidado com [Nome de fantasia] 400 mg comprimidos revestidos por película

Antes de tomar [Nome de fantasia] 400 mg comprimidos revestidos por película

- [Nome de fantasia] pode alterar o seu ECG cardíaco. Se está actualmente a tomar algum medicamento que diminua os seus níveis sanguíneos de potássio, consulte o seu médico antes de tomar [Nome de fantasia]. Se sentir palpitações ou batimentos cardíacos irregulares durante o período de tratamento deve de imediato informar o seu médico. Ele/ela poderá querer realizar um ECG para medir o seu ritmo cardíaco.
- Se sofre de epilepsia ou de alguma doença que pode fazer com que tenha convulsões, consulte o seu médico antes de tomar [Nome de fantasia].
- Se tem, ou se algum familiar seu tem, deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase (uma doença hereditária rara) informe o seu médico que o aconselhará se pode tomar [Nome de fantasia].
- Se tem uma infecção complicada do tracto genital superior feminino (ex.: associada a um abscesso das trompas de falópio e ovários ou da pélvis), para a qual o seu médico considera necessário um tratamento intravenoso, não é apropriado o tratamento com [Nome de fantasia] comprimidos.
- Para o tratamento de infecções ligeiras a moderadas do tracto genital superior feminino o seu médico deve prescrever outro antibiótico conjuntamente com [Nome de fantasia]. Se não existirem melhorias nos sintomas após 3 dias de tratamento, por favor consulte o seu médico.

Ao tomar [Nome de fantasia] 400 mg comprimidos revestidos por película

- O risco de anomalias cardíacas pode aumentar com o aumento da dose. Por este motivo deve respeitar a dose.
- Existe uma possibilidade rara de lhe ocorrer uma reacção alérgica grave, súbita (reacção anafiláctica/choque) mesmo com a primeira dose, com os seguintes sintomas: aperto no peito, sensação de tonturas, mal-estar ou desmaio, ou de ter tonturas quando estiver de pé. Caso ocorram, pare de tomar [Nome de fantasia] e procure ajuda médica imediatamente.
- [Nome de fantasia] pode causar uma inflamação do fígado rápida e grave que pode levar a disfunção hepática com risco de vida (ver secção 4. *Efeitos secundários possíveis*). Se desenvolver sinais tais como sentir-se rapidamente mal disposto e/ou doente, associado a um tom amarelo do branco dos olhos, urina escura, comichão na pele, tendência para hemorragia ou doença do cérebro induzida pelo fígado (sintomas de redução da função hepática ou inflamação do fígado rápida e grave) contacte o seu médico antes de continuar o tratamento.
- Pode ter diarreia durante ou após a toma de antibióticos incluindo [Nome de fantasia]. Deve parar de tomar [Nome de fantasia] e consultar imediatamente o médico, se a situação se agravar ou persistir ou se notar que as suas fezes contêm sangue ou muco. Nesta situação, não deve tomar medicamentos que parem ou diminuam o movimento do intestino.
- [Nome de fantasia] pode ocasionalmente causar dor e inflamação dos seus tendões, especialmente se é idoso ou se está actualmente a ser tratado com corticosteróides. Ao primeiro sinal de qualquer dor ou inflamação deve parar de tomar [Nome de fantasia], repousar o membro afectado e consultar o médico imediatamente.
- Se é idoso e tem problemas de rins, assegure-se que o seu consumo de líquidos é suficiente, uma vez que a desidratação pode aumentar o risco de disfunção renal.
- Se a sua visão diminuir ou se tem alterações da vista enquanto toma [Nome de fantasia], consulte um oftalmologista imediatamente.
- Antibióticos do grupo das quinolonas poderão tornar a sua pele mais sensível à luz solar, ou à luz UV. Deve evitar a exposição prolongada à luz solar ou luz solar intensa e não deve usar solário ou qualquer outra lâmpada UV enquanto toma [Nome de fantasia].

Tomar outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos para além do [Nome de fantasia], incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Relativamente ao [Nome de fantasia] preste atenção ao seguinte:

- Se está a tomar [Nome de fantasia] e outros medicamentos que afectam o coração, há um risco acrescido de alteração do seu ritmo cardíaco. Por esta razão, não tome [Nome de fantasia] conjuntamente com os seguintes medicamentos: Medicamentos que pertencem ao grupo denominado anti-arrítmicos (ex. quinidina, hidroquinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), neurolépticos (ex. fenotiazinas, pimozida, sertindol, haloperidol, sultoprida), antidepressivos tricíclicos, alguns antimicrobianos (ex. sparfloxacina, eritromicina intravenosa, pentamidina, antimaláricos nomeadamente halofantrina) alguns antihistamínicos (ex. terfenadina, astemizol, mizolastina), e outros medicamentos (ex. cisapride, vincamina intravenosa, bepridil, e defemanil).
- Qualquer medicamento contendo magnésio ou alumínio tais como os antiácidos para a indigestão, ou qualquer medicamento contendo ferro ou zinco, medicamentos contendo didanosina ou medicamentos

contendo sucralfato para tratar doenças gastrointestinais poderão reduzir a acção do [Nome de fantasia] comprimidos. Por este motivo, tome [Nome de fantasia] 6 horas antes ou após tomar o outro medicamento.

- A toma de carvão oral medicinal ao mesmo tempo de [Nome de fantasia] comprimidos reduz a acção do [Nome de fantasia]. Por este motivo, é recomendado que estes medicamentos não sejam utilizados em simultâneo.
- Se está actualmente a tomar anticoagulantes orais (ex. varfarina), o seu médico pode considerar necessário monitorizar os tempos de coagulação do seu sangue.

Tomar [Nome de fantasia] 400 mg comprimidos revestidos por película com alimentos e bebidas

O efeito de [Nome de fantasia] não é influenciado por alimentos incluindo lacticínios.

Gravidez e aleitamento

Não tome [Nome de fantasia] se está grávida ou a amamentar.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

[Nome de fantasia] pode provocar-lhe sensação de tonturas ou atordoamento. Se se sentir desta forma não conduza nem utilize máquinas.

Informações importantes sobre alguns dos componentes de [Nome de fantasia] 400 mg comprimidos revestidos por película

[Nome de fantasia] comprimidos contém lactose. Se lhe foi dito pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, consulte o seu médico antes de tomar [Nome de fantasia].

3. COMO TOMAR [NOME DE FANTASIA] 400 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA

Tome sempre [Nome de fantasia] exactamente como o seu médico lhe recomendou. Deverá consultar o seu médico ou farmacêutico se não está seguro da forma de tomar [Nome de fantasia].

A dose usual para adultos é de um comprimido revestido por película de 400 mg uma vez ao dia.

[Nome de fantasia] comprimidos são para utilização oral. Engolir o comprimido inteiro (para disfarçar o sabor amargo) e com uma grande quantidade de líquido. Pode tomar [Nome de fantasia] com ou sem alimentos. É recomendado tomar o comprimido aproximadamente à mesma hora todos os dias.

Não é necessário alterar a dose em doentes idosos, em doentes com baixo peso corporal ou em doentes com problemas de rins.

A duração do tratamento depende do tipo de infecção. A menos que indicado de outro modo pelo seu médico, as durações recomendadas da utilização de [Nome de fantasia] são:

- | | |
|---|-------------|
| - Agravamento súbito da bronquite crónica (exacerbação aguda de bronquite crónica) | 5 a 10 dias |
| - Infecção dos pulmões (pneumonia) adquirida fora do hospital, exceptuando casos graves | 10 dias |
| - Infecção aguda dos seios perinasais (sinusite aguda bacteriana) | 7 dias |
| - Infecção ligeira a moderada do tracto genital superior feminino (doença inflamatória pélvica), incluindo infecção das trompas de falópio e infecção da membrana mucosa do útero | 14 dias |

É importante que termine o seu tratamento, mesmo que se sinta melhor após alguns dias. Se parar de tomar o medicamento demasiado cedo a sua infecção poderá não estar completamente curada, a infecção pode regressar ou o seu estado agravar-se, e poderá também criar uma resistência bacteriana ao antibiótico.

A dose recomendada e a duração de tratamento não devem ser excedidas (ver secção 2. *Antes de tomar [Nome de fantasia]...Tomar especial cuidado...*).

Se tomar mais [Nome de fantasia] 400 mg comprimidos revestidos por película do que deveria

Se tomar mais do que o prescrito, um comprimido por dia, procure aconselhamento médico imediatamente, e se possível, leve consigo os restantes comprimidos, a embalagem ou o folheto informativo para mostrar ao médico ou farmacêutico o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar [Nome de fantasia] 400 mg comprimidos revestidos por película

Caso se tenha esquecido de tomar o comprimido, tome-o logo que se lembre no próprio dia. Caso não tenha tomado o comprimido um dia, tome a dose normal (um comprimido) no dia seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu.

Se está indeciso acerca do que fazer, consulte o seu médico ou farmacêutico.

Se parar de tomar [Nome de fantasia] 400 mg comprimidos revestidos por película

Se parar de tomar este medicamento demasiado cedo, a sua infecção poderá não estar completamente curada. Consulte o seu médico se deseja parar de tomar os comprimidos antes do final do tratamento.

Se tiver quaisquer outras questões sobre a utilização do medicamento, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.