

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S)
DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), DO(S) REQUERENTE(S)
TITULAR(ES) DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS
ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Áustria	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Alemanha		Octegra 400 mg - Infusionslösung	400 mg	Solução para perfusão	Via intravenosa	400 mg / 250 ml
Bélgica	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Alemanha		Proflox	400 mg	Solução para perfusão	Via intravenosa	400 mg / 250 ml
França		Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Alemanha	Octegra 400 mg / 250 ml, solution pour perfusion	400 mg	Solução para perfusão	Via intravenosa	400 mg / 250 ml
Alemanha	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Alemanha		Octegra 400 mg / 250 ml Infusionslösung	400 mg	Solução para perfusão	Via intravenosa	400 mg / 250 ml
Grécia	Elpen Pharmaceutical Co, Inc 95, Marathonos Avenue 190-09 Pikermi Grécia		Octegra	400 mg	Solução para perfusão	Via intravenosa	400 mg / 250 ml
Luxemburgo	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Alemanha		Proflox	400 mg	Solução para perfusão	Via intravenosa	400 mg / 250 ml
Holanda	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Alemanha		Octegra 400 mg/250 ml oplossing voor infusie	400 mg	Solução para perfusão	Via intravenosa	400 mg / 250 ml
Portugal		Bialfar - Produtos Farmacêuticos S.A. À Av. da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Proflox	400 mg	Solução para perfusão	Via intravenosa	400 mg / 250 ml

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA O PARECER FAVORÁVEL E A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO, APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE OCTEGRA E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VER ANEXO I)

O cloridrato de moxifloxacina é um agente antibacteriano sintético da classe das fluoroquinolonas. O primeiro pedido relativo à moxifloxacina intravenosa para tratamento da pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em 2002 incluía dados de 550 pessoas tratadas com moxifloxacina referentes a dois ensaios clínicos controlados, complementados posteriormente com dados de mais 942 pessoas incluídas em cinco estudos adicionais da PAC. O plano de desenvolvimento clínico para infecções complicadas da pele e dos tecidos moles (IPTMc) consistia em dois estudos controlados que serviam de base à aprovação. A moxifloxacina intravenosa em casos de PAC foi aprovada por PRM em dois períodos subsequentes (2002 e 2004). A moxifloxacina intravenosa em casos de IPTMc foi aprovada em 2005, em todos os países que já tinham aprovado a formulação intravenosa para utilização em casos de PAC. Não tendo sido conseguido um consenso até ao 60º dia no âmbito do CMD(h), o procedimento foi remetido para o CHMP. A principal preocupação residia na necessidade de uma qualificação mais elaborada das condições de utilização. Considerou-se que as restrições adoptadas pelo CHMP para a moxifloxacina oral no tratamento da PAC deveriam ser igualmente aplicadas às indicações de PAC e IPTMc. A moxifloxacina intravenosa é quase sempre seguida por um tratamento oral e, como tal, a restrição da utilização da moxifloxacina oral deveria reflectir-se no RCM do medicamento intravenoso. O CHMP adoptou uma Lista de Perguntas dirigidas ao Requerente.

Tratamento de IPTMc

O Requerente salientou a eficácia e a segurança da moxifloxacina intravenosa/oral sequencial no tratamento de IPTMc e concluiu que a não-inferioridade foi demonstrada. Concluiu ainda que os dados dos estudos clínicos e de segurança pós-comercialização não revelam qualquer evidência que indique que os doentes tratados com moxifloxacina estão em maior risco de morbidade, nomeadamente morbidade cardíaca e hepática, do que os doentes submetidos aos antibióticos de comparação. O CHMP tomou nota da resposta do Requerente, mas considerou que os dados eram indicativos de que o tratamento com moxifloxacina seria provavelmente inferior à terapêutica de comparação. Além disso, o IC a 95 % inferior nas análises primárias excedeu ou atingiu o limite de -10 %, o que corrobora o parecer de que a moxifloxacina intravenosa/oral não é um tratamento global que seja considerado ideal para casos de IPTMc. Os resultados obtidos por patogénios não revelaram diferenças potencialmente alarmantes entre os tratamentos. No entanto, houve uma sugestão de que a moxifloxacina poderá não ser tão eficaz contra anaeróbios, o que poderá estar correlacionado com uma actividade *in vitro* errática contra espécies anaeróbias. Mais importante ainda, as taxas de resposta em infecções estafilocócicas foram comparáveis nos vários tratamentos, assim como o foram as respostas no número relativamente pequeno de infecções estreptocócicas do Grupo A. Em geral, o CHMP considera que os dados relativos à eficácia da moxifloxacina intravenosa/oral não são muito convincentes, sendo necessária uma avaliação comparativa com o perfil de segurança, tal como apresentado mais à frente. O CHMP considera que o perfil de benefício/risco da moxifloxacina intravenosa/oral no tratamento de IPTMc só será favorável com uma qualificação das indicações de utilização.

O Requerente apresentou os resultados dos dois estudos, concluindo que as respostas bacteriológicas à moxifloxacina sustentam as respostas clínicas e que as taxas de erradicação bacteriológica da moxifloxacina indicaram uma boa coerência entre os dois estudos. No entanto, o CHMP manteve o seu parecer afirmando que as respostas clínicas e microbiológicas apontam para a conclusão de que a moxifloxacina intravenosa/oral não se encontra entre os tratamentos ideais para IPTMc.

O Requerente apresentou uma síntese da segurança da moxifloxacina intravenosa/oral sequencial (tanto de uma forma genérica, como de uma forma específica para a IPTMc) e analisou dados relativos à incidência de eventos hepáticos nos estudos clínicos realizados com administração intravenosa/oral sequencial (de uma forma genérica e especificamente em casos de IPTMc), afirmando que não existem diferenças a nível da incidência global de eventos hepáticos adversos e reacções adversas ao medicamento entre a moxifloxacina e os medicamentos de comparação. A

revisão cumulativa de relatórios espontâneos de RAM relativos a “possíveis perturbações hepáticas graves relacionadas com o medicamento”, em tratamentos apenas por via intravenosa ou por via intravenosa/oral sequencial, sugeriu que os eventos hepáticos graves induzidos pela moxifloxacina eram muito raros, imprevisíveis e idiossincráticos e que o perfil de benefício/risco não foi alterado no caso da moxifloxacina intravenosa. Uma análise da segurança cardíaca em estudos clínicos sobre a administração intravenosa/oral sequencial (quer de uma perspectiva genérica, quer de uma perspectiva centrada em IPTMc) foi apresentada, juntamente com uma síntese da incidência de eventos adversos emergentes do tratamento com relevância, como substitutos para a arritmia. O Requerente analisou, em seguida, a revisão cumulativa dos relatórios espontâneos de RAM relativos ao “prolongamento do intervalo QT/QTc” e à “*Torsade de Pointes*” no que respeita ao tratamento apenas por via intravenosa e ao tratamento sequencial por via intravenosa/oral. O Requerente concluiu que não existem diferenças entre a moxifloxacina e o medicamento de comparação quando são comparados os números totais e as frequências dos relatórios sobre possíveis perturbações hepáticas relacionadas com o fármaco. A frequência dos eventos adversos cardíacos e dos eventos adversos foi semelhante, e os estudos de observação e a vigilância pós-comercialização de eventos adversos espontâneos não apresentaram evidências de que a moxifloxacina intravenosa/oral está associada a um risco significativamente maior de desenvolvimento de eventos adversos cardíacos ou hepáticos do que a terapêutica padrão. O Requerente aceitou a restrição de IPTMc a um tratamento de segunda linha, bem como uma advertência referente a SARM na secção 4.4. Foi adoptado o seguinte texto:

“Infecções complicadas da pele e da sua estrutura apenas quando se considerar inadequada a utilização de agentes antibacterianos habitualmente recomendados no tratamento inicial desta infecção (ver secção 4.4).”

Tratamento da PAC

O CHMP considerou que a utilização de moxifloxacina intravenosa para o tratamento da PAC deve ser qualificada com o mesmo texto que a indicação de IPTMc. O CHMP solicitou uma discussão adicional desta matéria ao Requerente. O Requerente explicou detalhadamente as vantagens da moxifloxacina no tratamento da PAC que exige terapêutica intravenosa inicial, fornecendo dados relativos a estudos clínicos sobre a eficácia da moxifloxacina intravenosa/oral, relativos à segurança hepática no tratamento sequencial por via intravenosa/oral e relativos a estudos sobre a segurança cardíaca no tratamento por via intravenosa/oral. O Requerente concluiu que a moxifloxacina tem uma actividade superior contra estirpes de *S. Pneumoniae* resistentes e susceptíveis à penicilina/macrólidos, é activa contra patogénios associados à pneumonia atípica e é consistentemente eficaz em doentes hospitalizados que exigem terapêutica intravenosa inicial. O Requerente também reivindicou uma evidência crescente de que a moxifloxacina tem o melhor perfil farmacocinético/farmacodinâmico para evitar a selecção de resistência entre as fluoroquinolonas respiratórias actualmente disponíveis na Europa. Foi apresentado um total de 6 estudos sobre o tratamento por via intravenosa/oral em casos de PAC. No entanto, a agregação dos dados dos estudos foi considerada desadequada e, de uma forma geral, os dados sugeriram que a qualidade da moxifloxacina poderá não ser tão boa quanto um regime de comparação de nível superior. Apesar de não existirem razões claras para a rejeição da indicação em casos de PAC, o CHMP considerou que os dados apresentados são pouco significativos e deverão ser avaliados considerando as questões de segurança. O CHMP considera que a totalidade dos dados de segurança relacionados com o uso da moxifloxacina (intravenosa e oral, e intravenosa/oral) deve ser tida em consideração ao avaliar o perfil global de benefício/risco. Deste modo, o perfil de segurança descrito relativamente à administração oral aplica-se à administração intravenosa, com a expectativa adicional de a diferença a nível da farmacocinética e das características dos doentes e da infecção, relativamente àqueles que necessitam de um tratamento intravenoso, aumentar provavelmente quaisquer riscos associados à administração sistémica. O CHMP considerou que os efeitos da moxifloxacina no intervalo QTc indicam uma correlação entre a concentração plasmática e o intervalo QTc. Os dados recolhidos durante os primeiros dois estudos da PAC mostram que havia uma maior probabilidade de o intervalo QTc dos doentes aumentar se lhes fosse administrada moxifloxacina intravenosa. A análise de valores QTc periféricos demonstrou um excesso de risco consistente para a moxifloxacina nos dados dos estudos da PAC que incluíam dados de ECG. As co-morbilidades potenciais não alteram o facto de a administração intravenosa acarretar um excesso de risco relativamente aos medicamentos de

comparação, nomeadamente no estudo que incluiu doentes idosos. O CHMP reconhece que um fármaco que prolongue o intervalo QTc não representa necessariamente um maior risco de RAM cardíacas, incluindo arritmias. No entanto, à luz dos dados de segurança cardíaca e de RAM apresentados pelo Requerente, existiam diferenças entre os dois grupos de tratamento no que respeita à incidência de EA clínicos que poderiam ser considerados substitutos para o prolongamento do intervalo QTc, dado ter sido observada maior incidência de taquicardia ventricular e de paragem cardíaca no grupo da moxifloxacina. Além disso, os dados de pós-comercialização demonstram a ocorrência de RAM significativas e graves associadas ao prolongamento do intervalo QTc. Os dados de pós-comercialização mostram que tem sido administrada moxifloxacina aos doentes apesar das contra-indicações e das advertências incluídas no RCM, pelo que não é provável que o reforço destas precauções no RCM provoque uma alteração substancial dos comportamentos. O facto de a moxifloxacina estar sujeita a um metabolismo considerável provocou preocupações quanto ao seu potencial hepatotóxico. As taxas de comunicações espontâneas são maiores no tratamento intravenoso/sequencial do que no tratamento por via oral e pode ser parcialmente aceite o argumento do Requerente de que esse facto é explicado por antecedentes de morbilidade superior na população tratada com moxifloxacina intravenosa/oral, comparativamente com a população tratada apenas com moxifloxacina oral. No entanto, estes dados poderão indicar um verdadeiro excesso de risco de hepatotoxicidade na formulação intravenosa. No que respeita ao risco de RAM hepáticas associadas à moxifloxacina intravenosa/oral, um antecedente de maior morbilidade/menor monitorização clínica poderá explicar parcialmente a existência de uma taxa mais elevada. Contudo, continua a ser plausível que esta esteja associada à maior biodisponibilidade da formulação intravenosa. Os dados indicam que a moxifloxacina implica um risco de hepatotoxicidade grave, pelo menos duas vezes superior aos medicamentos de comparação, e o CHMP considera que a consistência destas estimativas de risco é um forte sinal da existência de um risco elevado de hepatotoxicidade, o que suporta a não utilização deste medicamento em primeira linha para as indicações propostas. Como conclusão, os dados de eficácia da moxifloxacina intravenosa/oral no tratamento da PAC e de IPTMc são considerados suficientes, mas não absolutamente convincentes, e sugerem que a moxifloxacina intravenosa/oral não pertence ao grupo de tratamentos considerados ideais para estas indicações. O CHMP não concorda com o argumento de que o perfil de benefício/risco é diferente em doentes que necessitem de tratamento intravenoso inicial, uma vez que se pode contrapor que estes doentes estão, na verdade, em maior risco de sofrerem RAM.

O Requerente apresentou uma síntese da monitorização da susceptibilidade, à moxifloxacina, das espécies bacterianas relevantes, através de uma revisão sistemática da literatura. Os dados revelaram que não existe uma nova diminuição na susceptibilidade à moxifloxacina e o Requerente concluiu que as susceptibilidades das espécies relevantes foram reflectidas em conformidade na secção 5.1 do RCM, sem tendências ou alterações significativas. O Requerente também alertou para a viabilidade da execução de uma vigilância europeia, propondo-se realizar um plano de vigilância anual para recolher dados sobre a CIM da moxifloxacina em países europeus. O CHMP considerou que as revisões da literatura não foram válidas, nem úteis. Qualquer estudo de vigilância prospectivo teria de ser estruturado de forma muito cuidadosa para que os dados recolhidos, ano após ano, pudessem ser comparados com algum nível de confiança e a proposta do Requerente não preenchesse este requisito. Se alguns destes dados fossem necessários, o Requerente deveria trabalhar em conjunto com projectos já estabelecidos, correctamente estruturados, para recolher dados fiáveis prospectivamente.

O Requerente referiu os inúmeros factores que afectam o intervalo QT e afirmou que, apesar de o prolongamento do intervalo QT_c ser frequentemente utilizado como um marcador substituto do risco de desenvolvimento de arritmias ventriculares, tal como *Torsade de Pointes* (TdP), não existe um consenso quanto ao nível de prolongamento considerado clinicamente significativo. A relação entre as concentrações de moxifloxacina e a alteração do intervalo QT_c foi investigada nos estudos da PAC e de IPTMc e os ensaios de Fase III sugerem resultados semelhantes para a moxifloxacina e os medicamentos de comparação. Nos estudos clínicos de Fase III-IV, as taxas de eventos adversos cardíacos, eventos adversos cardíacos relacionados com o fármaco e eventos adversos cardíacos graves foram semelhantes para a moxifloxacina e para o medicamento de comparação. Isto aplicava-se às taxas globais de incidência durante a terapêutica intravenosa/oral e durante a terapêutica intravenosa inicial. A moxifloxacina intravenosa não estava associada a uma maior incidência de

eventos que possam ser considerados substitutos de uma arritmia relacionada com o intervalo QT_c. O Requerente concluiu que o prolongamento QT_c observado com a moxifloxacina não representa um risco maior de desenvolvimento de eventos cardíacos clínicos, incluindo arritmias, em comparação com outros agentes. O Requerente propôs a inserção de uma secção sobre o intervalo QT_c na secção 4.4, bem como a seguinte caixa de advertência no início da secção 4.4:

Em alguns doentes, a moxifloxacina demonstrou prolongar o intervalo QT_c no electrocardiograma. A magnitude do prolongamento do intervalo QT poderá aumentar com a subida das concentrações plasmáticas, devido à perfusão intravenosa rápida. Por conseguinte, a duração da perfusão não deverá ser inferior aos 60 minutos recomendados e a dose intravenosa de 400 mg, uma vez por dia, não deve ser excedida. Ver as secções 4.3, 4.4 e 4.5.

O Requerente considera que o RCM proposto contém agora uma advertência adequada para os grupos de doentes em risco e as potenciais medidas de precaução a ter em conta antes da administração da moxifloxacina intravenosa. No que respeita à secção 5.2 do RCM, o Requerente concordou com a remoção da difusão em disco do CLSI e dos critérios dos limites de CIM para bactérias aeróbias, mas manteve as recomendações do CLSI para anaeróbios no RCM, uma vez que não existem limites de CIM estabelecidos pelo EUCAST, o que faz com que a norma do CLSI seja a única referência disponível para orientação do médico. O CHMP não concordou com as conclusões do Requerente, apesar de a caixa de advertência ter sido considerada adequada. O texto proposto para a secção 4.4 foi abreviado de modo a tornar-se mais claro.

Uma vez que várias questões ficaram por clarificar, o CHMP adoptou uma Lista de Questões Pendentes que deveria ser abordada pelo Requerente. O Requerente forneceu justificações adicionais para fundamentar a indicação nos casos de PAC.

Eficácia no tratamento da PAC

O Requerente considerou que a moxifloxacina intravenosa demonstrou não-inferioridade ou superioridade em seis estudos controlados que incluíram mais de 1100 doentes tratados com moxifloxacina. A moxifloxacina demonstrou eficácia contra *S. pneumoniae* e patogénios associados à pneumonia atípica. O Requite também referiu dados obtidos pela rede de competência CAPNETZ. Por fim, o Requerente reivindicou que a potência e a farmacocinética superiores da moxifloxacina impedem a selecção de isolados de *S. pneumoniae* resistentes às quinolonas. O CHMP fez notar que, apesar de as margens de não-inferioridade predefinidas terem sido respeitadas, os dados indicam que a moxifloxacina intravenosa não está ao nível dos melhores regimes disponíveis. Além disso, as comparações efectuadas não são consideradas suficientemente robustas e a agregação dos dados não é apropriada devido ao facto de as populações de doentes tratadas e os regimes em comparação serem muito variados. Relativamente aos patogénios associados à pneumonia atípica, os dados têm de ser interpretados com muita precaução. A prevalência da resistência entre pneumococos é muito variável na UE e isto reflecte-se nas diferentes orientações de tratamento, incluindo na necessidade de utilização de doses elevadas de agentes beta-lactâmicos, terapêutica de associação ou fluoroquinolonas em algumas regiões. Não existem dados clínicos que demonstrem que a moxifloxacina é activa contra pneumococos não susceptíveis a outras fluoroquinolonas devido a resistência adquirida. Nem os dados CAPNET, nem a meta-análise sustentam a conclusão de que a moxifloxacina é superior aos tratamentos alternativos. As estimativas da farmacocinética/farmacodinâmica quanto à probabilidade relativa da levofloxacina e da moxifloxacina seleccionarem resistência são cientificamente plausíveis, mas não estão totalmente validadas clinicamente. As tendências descritas requerem anos de observações antes de poder ser estabelecida uma associação clara entre a utilização de uma das fluoroquinolonas e os padrões de resistência, incluindo os padrões de mutação. A indicação restrita proposta não exclui a utilização da moxifloxacina no tratamento inicial da PAC, quando em conformidade com as orientações locais/regionais/nacionais. Como conclusão, o CHMP aceita que a moxifloxacina possa ser indicada para o tratamento da PAC sendo, no entanto, necessário recordar que a segurança e o perfil de benefício/risco foram as principais preocupações que deram origem ao procedimento de consulta, pelo que a conclusão de que a moxifloxacina tem uma eficácia aceitável deve ser contextualizada.

Segurança no tratamento da PAC

O Requerente reiterou que as alterações do intervalo QT_c observadas não representavam um maior risco de desenvolvimento de um evento cardíaco clínico. Não foi comunicada TdP em mais de 15 000 doentes envolvidos nos estudos clínicos e em mais de 90 000 doentes nos Estudos de Pós-comercialização. A frequência de eventos cardíacos graves emergentes do tratamento foi semelhante à do medicamento de comparação. O Requerente apresentou novamente dados do conjunto de estudos da PAC, afirmando que os eventos adversos e as reacções ao fármaco eram ligeiramente menos comuns em doentes tratados com moxifloxacina. As experiências toxicológicas não indicaram que o fígado fosse um órgão alvo proeminente da moxifloxacina, nem foram identificados factores de risco específicos para eventos hepáticos graves. Uma vez que não foram apresentados novos dados, o CHMP manteve a sua posição anterior. As comparações simples entre a moxifloxacina e o conjunto de medicamentos de comparação podem ser enganadoras devido à variedade dos regimes de comparação utilizados. Uma avaliação no período inicial dos efeitos da moxifloxacina no intervalo QT_c mostrou uma correlação entre a concentração plasmática e o intervalo QT_c em pessoas saudáveis. Os aumentos do intervalo QT_c foram significativamente superiores em pessoas idosas saudáveis após um tratamento com moxifloxacina, quando comparado com placebo. Era mais provável que os doentes sofressem um aumento perceptível do intervalo QT_c quando sujeitos a um tratamento intravenoso com moxifloxacina, do que quando era administrada moxifloxacina oral. Os dados de ECG submetidos e a análise dos valores QT_c periféricos demonstraram um excesso de risco consistente, relacionado com a moxifloxacina, nos estudos com dados de ECG. Todos os EA que possam potencialmente reflectir arritmias devem ser considerados, pelo que as preocupações relativas à hepatotoxicidade foram reiteradas. Com base na segurança e no perfil de benefício/risco, o CHMP mantém a sua posição, referindo que ambas as indicações para utilização da moxifloxacina intravenosa devem ser qualificadas com o mesmo texto que a indicação para IPTMc.

O Requerente participou numa explicação oral na reunião do CHMP em Maio de 2009, durante a qual os dados e a argumentação do Requerente previamente submetidos no contexto das respostas escritas foram reiterados. O CHMP manteve a sua posição anterior. Além disso, foi solicitado ao Requerente que garantisse a alteração do RCM no que respeita aos comprimidos de moxifloxacina, com vista a uma uniformização com a formulação intravenosa e para tornar claro que os comprimidos só poderão ser utilizados em casos de IPTMc e PAC, de qualquer gravidade, em que uma terapêutica intravenosa já tenha obtido uma melhoria substancial no estado de saúde do doente, de modo que a mudança para um tratamento oral seja considerada apropriada. O CHMP acordou o texto a ser implementado e comunicou-o ao Requerente.

Em conclusão, o CHMP considera que a eficácia da moxifloxacina nas duas indicações reivindicadas não é muito significativa. Em vários casos, o IC a 95 % inferior a nível das diferenças de tratamento em estudos individuais encontrava-se no limite, com casos de notável inferioridade numérica para a moxifloxacina, quando comparada com os medicamentos de comparação. Não são esperadas vantagens no tratamento com moxifloxacina relativamente às fluoroquinolonas aprovadas nas indicações reivindicadas, excepto relativamente à ciprofloxacina em casos de PAC (devido à inerente actividade reduzida da ciprofloxacina contra *S. pneumoniae*). Nomeadamente, não há evidência clínica que sustente a afirmação de que a moxifloxacina poderá permanecer clinicamente activa contra organismos que adquiriram uma susceptibilidade reduzida a outras fluoroquinolonas. Apesar de os dados relativos à eficácia serem suficientes para apoiar uma indicação de utilização em casos de PAC, estes também sugerem que a moxifloxacina poderá ser inferior a outros regimes alternativos.

FUNDAMENTOS PARA O PARECER FAVORÁVEL E A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO

A título de conclusão, o CHMP considerou que a utilização de moxifloxacina intravenosa no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e de infecções complicadas da pele e dos tecidos moles (IPTMc) deverá ser qualificada da seguinte forma:

[Moxifloxacina] solução para perfusão 400 mg está indicada para o tratamento de:

- *Pneumonia adquirida na comunidade*
- *Infecções complicadas da pele e da sua estrutura*

A moxifloxacina deve ser utilizada apenas quando se considerar inadequada a utilização de agentes antibacterianos habitualmente recomendados no tratamento inicial destas infecções.

As orientações oficiais quanto à utilização correcta de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.

Considerou-se que a eficácia da moxifloxacina nas duas indicações reivindicadas é adequada.

O perfil de segurança da moxifloxacina oral também se aplica à moxifloxacina intravenosa e existem preocupações específicas quanto à hepatotoxicidade e às reacções adversas resultantes dos efeitos da moxifloxacina na condução cardíaca. Os riscos poderão ser ainda maiores com a utilização intravenosa devido às diferenças a nível da farmacocinética e à probabilidade de uma maior predisposição dos doentes com PAC de maior gravidade e com IPTMc para desenvolverem determinadas reacções adversas.

Tendo em conta estas considerações, o CHMP não concordou com a afirmação do Requerente de que a diferença, ao nível do perfil de benefício/risco, entre as vias oral e intravenosa justifica uma indicação não qualificada para a utilização da moxifloxacina intravenosa no tratamento da PAC.

O CHMP,

- considerando que a eficácia da moxifloxacina intravenosa (seguida pela moxifloxacina oral) no tratamento da PAC e de IPTMc está estabelecida, apesar de o perfil de segurança da moxifloxacina intravenosa, quando utilizada no tratamento da PAC e de IPTMc, levantar algumas preocupações, em especial no que respeita à hepatotoxicidade e aos efeitos na condução cardíaca,
- considerando que o perfil de benefício/risco da utilização de moxifloxacina no tratamento destas infecções é considerado favorável apenas quando se considerar inadequada a utilização de agentes antibacterianos habitualmente recomendados no tratamento inicial destas infecções,

recomendou a alteração do Resumo das Características do Medicamento e a concessão das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Octegra e denominações associadas (ver Anexo I).

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

NOTA: Este RCM, rotulagem e folheto informativo é a versão válida à data da Decisão da Comissão.

Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes do Estado Membro, em articulação com o Estado Membro de Referência, actualizarão a informação do produto, conforme necessário. Assim, este RCM, rotulagem, e folheto informativo pode não representar necessariamente o texto actual.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Octegra e nomes associados (ver Anexo I) 400 mg/250 ml solução para perfusão
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 frasco ou 1 saco de 250 ml contém 400 mg de moxifloxacina (na forma de cloridrato).
1 ml contém 1,6 mg de moxifloxacina (na forma de cloridrato).

Excipiente: 250 ml de solução para perfusão contém 34 mmol de sódio.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão
Solução amarela, límpida

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Octegra está indicado no tratamento de:

- Pneumonia adquirida na comunidade
- Infecções complicadas da pele e das estruturas da pele

Moxifloxacina apenas deve ser utilizada quando é considerada inadequada a utilização de outros agentes antibacterianos que são normalmente recomendados para o tratamento inicial destas infecções.

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

4.2 Posologia e modo de administração

Uma perfusão diária de 400 mg de moxifloxacina.

O tratamento inicial intravenoso pode ser seguido do tratamento oral com moxifloxacina 400 mg comprimidos, quando clinicamente indicado.

Nos ensaios clínicos, a maioria dos doentes passaram para a terapêutica oral, no espaço de 4 dias (CAP) ou 6 dias (cSSSI). A duração total recomendada de tratamento intravenoso e oral é de 7 - 14 dias para a CAP e 7 - 21 dias para as cSSSI.

Disfunção renal/hepática

Não são necessários ajustamentos posológicos em doentes com diminuição 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 diminuição 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 em crescimento. Não está estabelecida a eficácia e a segurança da moxifloxacina em crianças e adolescentes (ver secção 4.3).

Modo de administração

Para utilização intravenosa; **perfusão constante durante 60 minutos** (ver também secção 4.4).

Se clinicamente indicado, a solução para perfusão pode ser administrada conjuntamente, com soluções para perfusão compatíveis, através de um tubo-T (ver secção 6.6).

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à moxifloxacina, a outras quinolonas ou a qualquer um dos excipientes.
- Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6).
- Crianças e adolescentes em crescimento.
- 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 Homem. Por razões de segurança, a moxifloxacina está assim contra-indicada em doentes com:

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

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A moxifloxacina demonstrou prolongar o intervalo QTc no electrocardiograma de alguns doentes. A magnitude do prolongamento do intervalo QT pode aumentar com o aumento das concentrações plasmáticas, devido à rápida perfusão intravenosa. Por esse motivo, a duração da perfusão não deve ser inferior aos 60 minutos recomendados e a dose intravenosa de 400 mg uma vez ao dia não deve ser excedida. Para mais detalhes ver abaixo e remeter para as secções 4.3 e 4.5.

- Se, durante o tratamento, ocorrerem sinais ou sintomas que possam estar associados a arritmia cardíaca, com ou sem evidências no ECG, o tratamento com moxifloxacina deve ser interrompido.
A moxifloxacina deve ser utilizada com precaução em doentes em qualquer situação de pré-disposição para arritmias cardíacas (ex.: isquémia aguda do miocárdio) porque podem ter um risco aumentado de desenvolverem arritmias ventriculares (incl. torsade de pointes) e paragem cardíaca. Ver também secções 4.3 e 4.5.
A moxifloxacina deve ser utilizada com precaução em doentes que estão a tomar medicamentos que podem diminuir os níveis de potássio. Ver também secção 4.3.
A moxifloxacina deve ser utilizada com precaução em doentes que estão a tomar medicamentos associados a bradicardia clinicamente significativa. Ver também secção 4.3.

- Doentes do sexo feminino e doentes idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos dos medicamentos que prolongam o intervalo QTc, tais como a moxifloxacina e por esse motivo, é necessária precaução especial.
- A solução para perfusão da moxifloxacina destina-se apenas a administração intravenosa. A administração intra-arterial deverá ser evitada, uma vez que estudos pré-clínicos demonstraram inflamação do tecido peri-arterial após perfusão por esta via.
 - Foram notificadas reacções alérgicas e de hipersensibilidade para as fluoroquinolonas incluindo a moxifloxacina após a primeira administração. As reacções anafilácticas 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).
 - Foram notificados casos de hepatite fulminante, com potencial insuficiência hepática (incluindo casos fatais), 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.
 - Foram notificados casos de reacções bolhosas da pele como síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica, com moxifloxacina (ver secção 4.8). Se ocorrerem reacções cutâneas e/ou da mucosa, os doentes devem ser aconselhados a consultar imediatamente o seu médico antes de continuarem o tratamento.
 - 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.
 - Em associação com a utilização de antibióticos de largo espectro, incluindo a moxifloxacina têm sido notificadas, diarreia associada ao antibiótico (DAA) e colite associada ao antibiótico (CAA), incluindo colite pseudomembranosa e diarreia associada a *Clostridium difficile*, cuja gravidade pode variar de diarreia ligeira a colite fatal. Por este motivo, é importante considerar este diagnóstico em doentes que desenvolvam diarreia grave, durante ou após o uso da moxifloxacina. Se a DAA ou a CAA é suspeita ou confirmada, o tratamento a decorrer com agentes antibacterianos, incluindo a moxifloxacina, deve ser interrompido e devem ser iniciadas, imediatamente, medidas terapêuticas adequadas. Além disso, devem ser tomadas medidas adequadas de controlo da infecção para reduzir o risco de transmissão. Fármacos inibidores do peristaltismo estão contra-indicados em doentes que apresentam diarreia grave.
 - 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 insuficiência renal.
 - A moxifloxacina deve ser utilizada com precaução em doentes com miastenia grave, dado que os sintomas podem ser exacerbados.
 - 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.
 - 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.
 - 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 menor 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.

- Não está estabelecida a eficácia clínica da moxifloxacina no tratamento de infecções resultantes de queimaduras graves, fasciite, abscessos grandes e infecções do pé diabético com osteomielite.
- O medicamento contém 787 mg (aproximadamente 34 mmol) de sódio por dose. Este facto deve ser tido em consideração nos doentes com dieta controlada em sódio.
- O tratamento com moxifloxacina pode interferir com os testes de cultura *Mycobacterium spp.* devido à supressão do crescimento micobacteriano, originando resultados falso negativo.
- A moxifloxacina não é recomendada para o tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA). Em caso de infecção suspeita ou confirmada devido aos MRSA, deverá iniciar-se o tratamento com um agente antibacteriano adequado (ver secção 5.1).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Interações com medicamentos

Não pode ser excluída a possibilidade de um efeito aditivo sobre o prolongamento do intervalo QT entre a moxifloxacina e outros fármacos. Este efeito pode conduzir a um risco aumentado de arritmias ventriculares, incluindo *Torsade de pointes*. Por esse motivo a co-administração de moxifloxacina com qualquer um dos seguintes fármacos está contra-indicada (ver secção 4.3):

- antiarrítmicos da classe IA (ex.: quinidina, hidroquinidina, disopiramido)
- antiarrítmicos da classe III (ex.: amiodarona, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- neurolépticos (ex.: fenotiazidas, pimozida, sertindole, haloperidol, sultopride)
- agentes antidepressivos tricíclicos
- certos antimicrobianos (sparfloxacina, eritromicina IV, pentamidina, antimaláricos em particular a halofantrina)
- certos antihistamínicos (terfenadina, astemizole, mizalostina)
- outros (cisaprida, vincamina IV, bepridil, difemanil).

A moxifloxacina deve ser utilizada com precaução em doentes que tomam medicamentos que podem reduzir os níveis de potássio ou medicamentos que estão associados a bradicardia clinicamente significativa.

Após a administração repetida a voluntários saudáveis, a moxifloxacina aumentou a C_{max} da digoxina em aproximadamente 30% sem afectar a AUC ou a concentração mínima no estado estacionário. Não são necessárias precauções ao usar concomitantemente com digoxina.

Nos estudos realizados em voluntários diabéticos, a administração concomitante de moxifloxacina oral com glibenclamida resultou numa diminuição de aproximadamente 21% das concentrações plasmáticas máximas de glibenclamida. A combinação de glibenclamida e moxifloxacina pode teoricamente resultar em hiperglicemia ligeira e transitória. Contudo, as alterações farmacocinéticas observadas para a glibenclamida não resultaram em alterações de parâmetros farmacodinâmicos (glucose sanguínea, insulina). Assim, não foi observada qualquer interacção clinicamente relevante entre a moxifloxacina e a glibenclamida.

Alterações na TIN

Em doentes tratados com agentes antibacterianos, em especial com fluoroquinolonas, macrólidos, tetraciclina, cotrimoxazol e algumas cefalosporinas foi descrito um grande número de casos, apresentando um aumento da actividade anticoagulante oral. O estado infeccioso e inflamatório, a idade e o estado geral do doente parecem ser factores de risco. Nestas circunstâncias, é difícil identificar a parte de responsabilidade da doença infecciosa e do seu tratamento na ocorrência de alterações da TIN (taxa internacional normalizada). Uma medida de precaução consiste numa monitorização mais frequente da TIN. Se necessário, deve ajustar-se a dose do anticoagulante oral em conformidade.

Estudos clínicos demonstraram que não existem interações após a administração concomitante de moxifloxacina com: ranitidina, probenecide, contraceptivos orais, suplementos de cálcio, morfina administrada por via parentérica, teofilina ou itraconazol.

Os estudos *in vitro* com enzimas do citocromo P450 humano apoiam estes dados. Considerando estes resultados é improvável a ocorrência de uma interação metabólica mediada por enzimas do citocromo P450.

Interação com alimentos

A moxifloxacina não apresenta interação clinicamente relevante com alimentos incluindo produtos lácteos.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança da moxifloxacina durante a gravidez humana não foi avaliada. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O potencial risco para os seres humanos é desconhecido. Devido ao risco experimental de lesão, por fluoroquinolonas, na cartilagem de suporte de peso em animais imaturos e de lesões reversíveis das articulações descritas em crianças, às quais foram administradas fluoroquinolonas, a moxifloxacina não deve ser utilizada em mulheres grávidas (ver secção 4.3).

Aleitamento

Não existem dados disponíveis em lactentes ou mulheres a amamentar. Dados pré-clínicos indicam que pequenas quantidades de moxifloxacina são excretadas no leite. Na ausência de dados humanos devido ao risco experimental de lesão, por fluoroquinolonas, na cartilagem de suporte de peso em animais imaturos, a amamentação é contra-indicada durante o tratamento com moxifloxacina (ver secção 4.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos da moxifloxacina na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, as fluoroquinolonas, incluindo a moxifloxacina, podem resultar numa diminuição das capacidades dos doentes para conduzir ou operar equipamentos devido a reacções sobre o SNC (ex.: tonturas, ver secção 4.8) ou perda de consciência aguda e de curta duração (síncope, ver secção 4.8). Os doentes devem ser aconselhados a ver como reagem à moxifloxacina antes de conduzir ou operar equipamentos.

4.8 Efeitos indesejáveis

São apresentadas abaixo, as reacções adversas medicamentosas observadas nos ensaios clínicos com moxifloxacina 400 mg, uma vez ao dia, administrada por via intravenosa ou oral, ordenadas por frequências:

Com excepção das náuseas e diarreia, todas as reacções adversas foram observadas numa frequência inferior a 3%.

Classe de Sistema de Órgão	Frequentes ≥1/100 a <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000 a <1/100	Raros ≥1/10.000 a <1/1.000	Muito raros <1/10.000
Infecções e Infestações	Superinfecções devidas a bactérias ou fungos resistentes ex.: candidíase oral e vaginal			
Doenças do sangue e sistema linfático		Anemia Leucopenia(s) Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia Eosinofilia sanguínea Tempo de protrombina prolongado / aumento da TIN		Nível de protrombina aumentado/ diminuição da TIN
Doenças do sistema imunitário		Reacção alérgica (ver secção 4.4)	Reacção anafiláctica incl. muito raramente choque com risco de vida (ver secção 4.4) Edema alérgico/ angioedema (incl. edema da laringe com potencial risco de vida (ver secção 4.4)	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hiperlipidemia	Hiperglicemia Hiperuricemia	
Perturbações do foro psiquiátrico		Reacções de ansiedade Hiperactividade psicomotora / agitação	Labilidade emocional Depressão (em casos muito raros culminando potencialmente num comportamento que prejudica o próprio) Alucinação	Alteração da personalidade Reacções psicóticas (culminando potencialmente num comportamento que prejudica o próprio)

Classe de Sistema de Órgão	Frequentes ≥1/100 a <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000 a <1/100	Raros ≥1/10.000 a <1/1.000	Muito raros <1/10.000
Doenças do Sistema Nervoso	Cefaleias Tonturas	Par- e Disestesia Alterações do paladar (incl. em casos muito raros ageusia) Confusão e desorientação Alterações do sono (predominantemente insónia) Tremores Vertigens Sonolência	Hipoestesia Alterações do olfacto (incl. anosmia) Sonhos anormais Descoordenação (incl. alterações do andar, esp. devido às tonturas ou vertigens) Crises convulsivas incl. convulsões do grande mal (ver secção 4.4) Perturbações da concentração Perturbações da fala Amnésia	Hiperestesia
Afecções oculares		Perturbações visuais incl. diplopia e visão turva (especialmente no contexto de reacções do SNC, ver secção 4.4)		
Afecções do ouvido e do labirinto			Acufenos	
Doenças vasculares e cardíacas	Prolongamento do intervalo QT em doentes com hipocaliemia (ver secção 4.4)	Prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.4) Palpitações Taquicardia Fibrilhação auricular Angina de peito Vasodilatação	Taquiarritmias ventriculares Síncope (ex.: perda de consciência aguda e de curta duração) Hipertensão Hipotensão	Arritmias não especificadas <i>Torsade de Pointes</i> (ver secção 4.4) Paragem cardíaca (ver secção 4.4)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia (incluindo estados asmáticos)		

Classe de Sistema de Órgão	Frequentes ≥1/100 a <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000 a <1/100	Raros ≥1/10.000 a <1/1.000	Muito raros <1/10.000
Doenças gastrointestinais	Náuseas Vômitos Dores abdominais e gastrointestinais Diarreia	Anorexia Obstipação Dispepsia Flatulência Gastrite Amilase aumentada	Disfagia Estomatite Colite associada ao antibiótico (incl. colite pseudomembranosa, associada em casos muito raros a complicações susceptíveis de colocar a vida em risco, ver secção 4.4)	
Afecções hepatobiliares	Aumento das transaminases	Insuficiência hepática (incl. aumento da HDL) Aumento da bilirrubina Aumento da gama-glutamil-transferase Aumento da fosfatase alcalina sanguínea	Icterícia Hepatite (predominantemente colestática)	Hepatite fulminante levando à insuficiência hepática com potencial risco de vida (incl. casos fatais, ver secção 4.4)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas		Prurido Erupção cutânea Urticária Pele seca		Reacções bolhosas da pele como síndrome Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica (com potencial risco de vida, ver secção 4.4)
Afecções músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e do osso		Artralgia Mialgia	Tendinite (ver secção 4.4) Cãibras musculares Contração muscular	Ruptura do tendão (ver secção 4.4) Artrite Rigidez muscular Exacerbação dos sintomas de miastenia grave (ver secção 4.4)
Doenças renais e urinárias		Desidratação	Diminuição da função renal (incl. aumento da BUN e da creatinina) Insuficiência renal (ver secção 4.4)	

Classe de Sistema de Órgão	Frequentes ≥1/100 a <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000 a <1/100	Raros ≥1/10.000 a <1/1.000	Muito raros <1/10.000
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reacções no local de injeção e perfusão	Sensação de mal-estar (predominantemente astenia ou fadiga) Estados dolorosos (incl. dores nas costas, no peito, dor pélvica e nas extremidades) Suores (Thrombo-)flebite no local de administração	Edema	

Os seguintes efeitos secundários têm uma classe de frequência superior no subgrupo de doentes tratados por via IV com ou sem tratamento oral subsequente:

Frequentes: Aumento da gama-glutamyl-transferase

Pouco frequentes: Taquiarritmias ventriculares, hipotensão, edema, colite associada ao antibiótico (incl. colite pseudomembranosa, em casos muito raros associada a complicações susceptíveis de colocar a vida em risco, ver secção 4.4), crises convulsivas incl. convulsões do grande mal (ver secção 4.4), alucinação, diminuição da função renal (incl. aumento da BUN e da creatinina), insuficiência renal (ver secção 4.4)

Muito raramente, ocorreram casos dos seguintes efeitos secundários notificados após o tratamento com outras fluoroquinolonas, que possivelmente também podem ocorrer durante o tratamento com moxifloxacina: perda transitória da visão, hipernatremia, hipercalcemia, hemólise, rabdomiólise e reacções de fotosensibilidade (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

Não são recomendadas contra-medidas específicas após uma sobredosagem acidental. Deve ser iniciado um tratamento sintomático geral. A administração concomitante de carvão activado com uma dose de 400 mg de moxifloxacina oral ou intravenosa reduzirá a disponibilidade sistémica do fármaco em mais de 80 % ou 20%, respectivamente. Em casos de sobredosagem por via oral a utilização precoce de carvão activado durante a fase de absorção pode ser útil para prevenir o excessivo aumento da exposição sistémica à moxifloxacina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos da classe das quinolonas, fluoroquinolonas, código ATC: J01MA14.

Mecanismo de acção

A moxifloxacina inibe as topoisomerases tipo II (ADN girase e topoisomerase IV) bacterianas que são necessárias para a replicação, transcrição e reparação do ADN bacteriano.

Farmacocinética/Farmacodinamia

As fluoroquinolonas exibem uma taxa de mortalidade das bactérias dependente da concentração. Os estudos farmacodinâmicos de fluoroquinolonas, em modelos de infecção em animais e em ensaios clínicos no Homem, indicam que o determinante primário de eficácia é a razão AUC_{24}/CIM .

Mecanismo de resistência

A resistência às fluoroquinolonas pode surgir através de mutações na ADN girase e na topoisomerase IV. Outros mecanismos podem incluir aumento da expressão de bombas de efluxo, impermeabilidade protecção mediada pela proteína da ADN girase. Deverá ser esperada resistência cruzada entre a moxifloxacina e outras fluoroquinolonas.

A actividade da moxifloxacina não é afectada pelos mecanismos de resistência, que são específicos dos agentes antibacterianos de outras classes.

Concentrações críticas

Concentrações críticas clínicas da CIM EUCAST para a moxifloxacina (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-negativo).		

Susceptibilidade microbiológica

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>Staphylococcus aureus</i> * ⁺ <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>Klebsiella pneumoniae</i> * [#] <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<u>Microrganismos anaeróbios</u> <i>Prevotella</i> spp.
“Outros” microorganismos <i>Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema
<u>Microrganismos aeróbios Gram-positivo</u> <i>Enterococcus faecalis</i> *
<u>Microrganismos aeróbios Gram-negativo</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * [#] <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Microrganismos anaeróbios</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
Organismos inerentemente resistentes
<u>Microrganismos aeróbios Gram-negativo</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Foi demonstrada satisfatoriamente actividade em estudos clínicos. ⁺ <i>S. aureus</i> resistentes à meticilina têm uma elevada probabilidade de resistência às fluoroquinolonas. Foi notificada uma taxa de resistência > 50% para <i>S. aureus</i> resistentes à meticilina. [#] Estirpes produtoras de ESBL são geralmente resistentes às fluoroquinolonas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e Biodisponibilidade

Após a administração única, de 400 mg por via intravenosa, em perfusão de 1 hora, foi observado um pico de concentração plasmática no final da perfusão de aproximadamente 4,1 mg/l, correspondente a um aumento médio de aproximadamente 26% quando comparado ao observado após administração oral (3,1 mg/l). O valor AUC, de aproximadamente 39 mg·h/l, após administração i.v., é apenas ligeiramente mais elevado ao observado após administração oral (35 mg·h/l), com base na biodisponibilidade absoluta, que é de aproximadamente 91%.

Não é necessário ajustamento da dose de moxifloxacina intravenosa nos doentes, em função da idade ou sexo.

A farmacocinética é linear no intervalo 50 - 1200 mg de dose única oral, até 600 mg de dose única intravenosa e até 600 mg na posologia de 1 vez ao dia durante 10 dias.

Distribuição

A moxifloxacina é distribuída muito rapidamente aos espaços extravasculares. O volume de distribuição (Vd) no estado estacionário 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 obtidas na mucosa brônquica e no líquido de revestimento epitelial, concentrações máximas de 5,4 mg/kg e 20,7 mg/l (média geométrica), respectivamente, 2,2 horas após uma dose oral. O correspondente pico de concentração nos macrófagos alveolares aumentou para 56,7 mg/Kg. Foram observadas concentrações de 1,75 mg/l no líquido das bolhas da pele, 10 horas após administração intravenosa. No fluido intersticial perfis de tempo de concentração de fármaco não ligado, similares aos do plasma, foram observados com picos de concentração de fármaco não ligado de 1,0 mg/l (média geométrica) tendo sido alcançados aproximadamente 1,8 horas após uma dose intravenosa.

Metabolismo

A moxifloxacina sofre biotransformação de Fase II e é excretada por via renal (aproximadamente 40%) e via biliar/fecal (aproximadamente 60%) na forma de fármaco inalterado e também na forma de composto sulfoconjugado (M1) e glucoronido (M2). M1 e M2 são os únicos metabolitos relevantes na espécie humana, e ambos são microbiologicamente inactivos.

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. Após a perfusão intravenosa de 400 mg, a recuperação de fármaco inalterado da urina foi de aproximadamente 22% e de aproximadamente 26% das fezes. A recuperação da dose (fármaco inalterado e metabolitos) totalizou aproximadamente 98%, após a administração intravenosa do fármaco. 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. A administração concomitante de moxifloxacina com ranitidina ou probenacide não alterou o índice de depuração renal do fármaco inicial.

As propriedades farmacocinéticas da moxifloxacina não são significativamente diferentes em doentes com insuficiência 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 insuficiência hepática (Child-Pugh A, B) não é possível determinar se há diferenças em comparação com voluntários saudáveis. A diminuição da função hepática foi associada a uma exposição plasmática mais elevada ao M1, enquanto que a exposição ao fármaco inicial era comparável à exposição em voluntários saudáveis. A experiência de utilização clínica de moxifloxacina em doentes com diminuição da função hepática é insuficiente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos convencionais de dose repetida, a moxifloxacina revelou toxicidade hematológica e hepática em roedores e não roedores. Foram observados em macacos efeitos tóxicos no SNC. Estes efeitos apenas ocorreram após a administração de doses elevadas de moxifloxacina ou após tratamento prolongado.

Em cães, doses orais elevadas ($\geq 60\text{ mg/kg}$), originando concentrações plasmáticas $\geq 20\text{ mg/l}$, causaram alterações no electroretinograma, e em casos isolados, uma atrofia da retina.

Após a administração intravenosa, os resultados indicativos de toxicidade sistémica foram mais evidentes quando a moxifloxacina foi administrada por injeção por bólus (45 mg/kg), contudo, não foram observados quando a moxifloxacina (40 mg/kg) foi administrada por perfusão lenta durante 50 minutos.

Após injeção intra-arterial foram observadas alterações inflamatórias envolvendo o tecido mole peri-arterial, sugerindo que a administração intra-arterial de moxifloxacina deve ser evitada.

A moxifloxacina foi genotóxica em testes *in vitro* que usaram bactérias ou células de mamíferos. Nos testes *in vivo* não foram observadas evidências de genotoxicidade, não obstante o facto de terem sido empregues doses de moxifloxacina muito elevadas. Em ratos, a moxifloxacina foi não carcinogénica num estudo de iniciação-promoção em ratos.

In vitro, a moxifloxacina revelou propriedades eletrofisiológicas cardíacas que podem provocar prolongamento do intervalo QT, mesmo em concentrações elevadas.

Após a administração intravenosa de moxifloxacina a cães (30 mg/kg administrada por perfusão durante 15, 30 ou 60 minutos), o grau de prolongamento QT estava claramente dependente da velocidade de perfusão, i.e. quanto menor o tempo de perfusão, mais pronunciado o prolongamento do intervalo QT. Não foi observado o prolongamento do intervalo QT quando a dose de 30 mg/Kg foi administrada por perfusão durante 60 minutos.

Os estudos de reprodução realizados em ratos, coelhos e em macacos indicam a ocorrência de transferência placentária de moxifloxacina. Os estudos em ratos (p.o. e i.v.) e em macacos (p.o.) não apresentaram evidência de teratogenicidade ou diminuição da fertilidade após a administração de moxifloxacina. Em fetos de coelhos observou-se um ligeiro aumento da incidência de malformações das vértebras e costelas, mas somente com uma dose associada com grave toxicidade materna (20 mg/kg i.v.). Em macacos e coelhos, com as concentrações plasmáticas terapêuticas do Homem, ocorreu um aumento da incidência de abortos.

As quinolonas, incluindo a moxifloxacina, são conhecidas por causar lesões na cartilagem das grandes articulações diartrodiais em animais imaturos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Água para injectáveis

6.2 Incompatibilidades

As seguintes soluções são incompatíveis com a solução de moxifloxacina para perfusão:

Soluções de cloreto de sódio 10% e 20%

Soluções de bicarbonato de sódio 4,2% e 8,4%

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, excepto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Sacos de poliolefina: 3 anos

Frasco de vidro: 5 anos

Utilizar imediatamente após a primeira abertura e/ou diluição.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não refrigerar nem congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Sacos de poliolefina com orifício de polipropileno selado com um invólucro de folha de alumínio. Embalagem de 250 ml disponível em caixa de cartão com 5 e 12 sacos.

Frascos de vidro (tipo 2) fechados com tampa de borracha de clorobutilo. O frasco de 250 ml está disponível em embalagens com 1 e 5 frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este produto é para administração única. Qualquer solução não utilizada deve ser eliminada.

As seguintes co-perfusões mostraram ser compatíveis com moxifloxacina 400 mg solução para perfusão:

Água para injectáveis, Cloreto de sódio 0,9%, Cloreto de sódio 1 molar, Glucose 5%/10%/40%, Xilitol 20%, Solução de Ringer, Solução de Lactato de Sódio Composto (Solução de Hartmann, Solução de Lactato de Ringer).

Moxifloxacina solução para perfusão não deve ser co-administrada por perfusão com outros fármacos.

Não utilizar se existir alguma partícula visível em suspensão ou se a solução estiver turva.

A baixas temperaturas de conservação poderá ocorrer precipitação, que se redissolverá à temperatura ambiente. Deste modo, é aconselhado não conservar a solução para perfusão no frigorífico.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM PARA EMBALAGEM UNITÁRIA E RÓTULO- FRASCO DE VIDRO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Octegra e nomes associados (ver Anexo I) 400 mg/250 ml solução para perfusão
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]
Moxifloxacina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

1 frasco de 250 ml contém 400 mg de moxifloxacina (na forma de cloridrato).
1 ml contém 1,6 mg de moxifloxacina na forma de cloridrato.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém cloreto de sódio, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para injectáveis.
Teor em sódio: 34 mmol/250 ml

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco com 250 ml de solução para perfusão
Componente de embalagem múltipla

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Administrar por perfusão em fluxo constante durante 60 minutos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para administração única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Utilizar imediatamente após a primeira abertura e/ou diluição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar nem congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Elimine qualquer solução não utilizada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA COMPONENTE DE EMBALAGEM MÚLTIPLAS- FRASCO DE VIDRO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Octegra e nomes associados (ver Anexo I) 400 mg/250 ml solução para perfusão
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]
Moxifloxacina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

1 frasco de 250 ml contém 400 mg de moxifloxacina (na forma de cloridrato).
1 ml contém 1,6 mg de moxifloxacina na forma de cloridrato.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém cloreto de sódio, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para injectáveis.
Teor em sódio: 34 mmol/250 ml

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 frascos com 250 ml de solução para perfusão
Embalagem múltipla

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Administrar por perfusão em fluxo constante durante 60 minutos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para administração única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Utilizar imediatamente após a primeira abertura e/ou diluição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar nem congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Elimine qualquer solução não utilizada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SACO E INVÓLUCRO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Octegra e nomes associados (ver Anexo I) 400 mg/250 ml solução para perfusão
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]
Moxifloxacina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

1 saco de 250 ml contém 400 mg de moxifloxacina (na forma de cloridrato).
1 ml contém 1,6 mg de moxifloxacina na forma de cloridrato.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém cloreto de sódio, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para injectáveis.
Teor em sódio: 34 mmol/250 ml

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 saco com 250 ml de solução para perfusão

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.

Administrar por perfusão em fluxo constante durante 60 minutos.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para administração única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Utilizar imediatamente após a primeira abertura e/ou diluição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar nem congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Elimine qualquer solução não utilizada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA SACO E INVÓLUCRO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Octegra e nomes associados (ver Anexo I) 400 mg/250 ml solução para perfusão
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]
Moxifloxacina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

1 saco de 250 ml contém 400 mg de moxifloxacina (na forma de cloridrato).
1 ml contém 1,6 mg de moxifloxacina na forma de cloridrato.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém cloreto de sódio, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para injectáveis.
Teor em sódio: 34 mmol/250 ml

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 sacos com 250 ml de solução para perfusão
12 sacos com 250 ml solução para perfusão

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.

Administrar por perfusão em fluxo constante durante 60 minutos.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para administração única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Utilizar imediatamente após a primeira abertura e/ou diluição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar nem congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Elimine qualquer solução não utilizada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Octegra e nomes associados (ver Anexo I) 400 mg/250 ml solução para perfusão [Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Substância activa: Moxifloxacina

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

[A ser completado nacionalmente]

Neste folheto:

1. O que é Octegra e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Octegra
3. Como utilizar Octegra
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Octegra
6. Outras informações

1. O QUE É OCTEGRA E PARA QUE É UTILIZADO

Octegra contém como substância activa moxifloxacina que pertence a um grupo de antibióticos chamado fluoroquinolonas. Octegra actua matando as bactérias causadoras de infecções, quando são provocadas por bactérias que são susceptíveis à moxifloxacina.

Octegra é utilizado em adultos no tratamento das seguintes infecções bacterianas:

- Infecção dos pulmões (pneumonia) adquirida fora do hospital
- Infecções da pele e dos tecidos moles

2. ANTES DE UTILIZAR OCTEGRA

Fale com o seu médico se tiver dúvidas se pertence ao grupo de doentes a seguir indicados:

Não utilize Octegra

- 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 Octegra.
- Se está grávida ou a amamentar.
- Se é criança ou adolescente ainda em crescimento.
- Se tem antecedentes de doença ou alteração dos tendões relacionada com o tratamento com antibióticos do grupo das quinolonas (ver secções *Tome especial cuidado...* e *4. Efeitos secundários possíveis*).
- Se nasceu com, ou teve alguma situação que provocou 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 por tratamento.
- Se tem um ritmo cardíaco muito lento (bradicardia).

- Se tem um coração fraco (insuficiência cardíaca).
- Se tem antecedentes de ritmos cardíacos anormais (arritmias).
- Se está a tomar outros medicamentos que resultam em alterações anormais do ECG (ver secção *Ao Tomar outros medicamentos*).
- Se tem uma doença grave do fígado ou enzimas do fígado (transaminases) que estão 5 vezes acima do limite superior normal.

Tome especial cuidado com Octegra

Antes de utilizar Octegra pela primeira vez

- Octegra pode temporariamente alterar o ECG do seu coração o que pode muito raramente originar alterações do ritmo cardíaco com potencial risco de vida. Se é mulher ou idoso poderá ser mais sensível a alterações do ECG. Se o fornecimento de sangue ao seu músculo cardíaco está diminuído, consulte o seu médico antes de Octegra lhe ser administrado, porque pode aumentar o risco de alterações do ritmo cardíaco.
- Se está actualmente a tomar algum medicamento que diminua os seus níveis de potássio no sangue, consulte o seu médico antes de tomar Octegra, porque pode aumentar o risco de alterações do ritmo cardíaco.
- Se sentir palpitações ou batimento cardíaco irregular durante o período de tratamento, deve parar de tomar Octegra e informar imediatamente o seu médico.
- Se sofre de epilepsia ou de uma situação que o leve provavelmente a ter convulsões, informe o seu médico antes de tomar Octegra. Se tem miastenia grave, a toma de Octegra pode agravar os sintomas da sua doença. Se acha que está afectado, consulte imediatamente o seu médico.
- Se tem, ou alguém tem da sua família, deficiência da glucose-6-fosfato desidrogenase (uma doença hereditária rara), informe o seu médico que o aconselhará se Octegra é adequado para si.

Ao utilizar Octegra

- O risco de anomalias cardíacas pode aumentar com a dose e a velocidade de perfusão na sua veia.
- Octegra deve ser, apenas, administrado por via intravenosa (na veia) e não numa artéria.
- Existe uma possibilidade rara de lhe ocorrer uma reacção alérgica grave, súbita (reacção anafiláctica/choque) mesmo com a primeira dose, com sintomas que podem incluir aperto no peito, sensação de tonturas, mal-estar ou desmaio, ou de ter tonturas quando estiver de pé. Caso ocorram, deve interromper imediatamente o tratamento com Octegra solução para perfusão.
- Octegra poderá provocar uma inflamação grave e rápida do fígado, a qual poderá originar insuficiência hepática com risco de vida (incluindo casos fatais, ver secção 4. *Possíveis efeitos indesejáveis*). Consulte o seu médico antes de continuar o tratamento se repentinamente começar a sentir mal-estar ou notar amarelecimento da parte branca dos olhos, urina escura, comichão da pele, tendência para sangrar ou alterações da atenção ou vigília.
- Se tiver uma reacção da pele ou bolhas e/ou descamação da pele e/ou reacções da mucosa (ver secção 4. *Efeitos Secundários Possíveis*) contacte o seu médico imediatamente antes de continuar o tratamento.
- Pode ter diarreia durante ou após a toma de antibióticos, incluindo Octegra. Deve parar de tomar Octegra imediatamente e consultar 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.
- 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 insuficiência renal.
- Octegra 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 Octegra, repousar o membro afectado e consultar o médico imediatamente.
- Se a sua visão diminuir ou se tem alterações da visão enquanto toma Octegra, consulte um oftalmologista (médico dos olhos) 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 Octegra.
- A experiência da utilização sequencial de Octegra intravenoso/oral no tratamento da infecção dos pulmões (pneumonia) adquirida fora do hospital é limitada.
- Não está estabelecida a eficácia do Octegra no tratamento de queimaduras graves, infecções do tecido profundo, úlceras grandes com pús (abscessos), infecções do pé diabético com osteomielite (infecções da medula óssea).

Ao utilizar Octegra com outros medicamentos

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

Relativamente ao Octegra preste atenção ao seguinte:

- Se está a tomar outros medicamentos que afectam o coração durante o tratamento com Octegra, há um risco acrescido de alteração do seu ritmo cardíaco. Por esta razão, não tome durante o tratamento com Octegra 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, bepridilo, e difemanil).
- É necessário cuidado especial se está a tomar outros medicamentos que podem diminuir os seus níveis de potássio no sangue ou causar uma diminuição do ritmo cardíaco, uma vez que estes podem também aumentar o risco de alterações graves do ritmo cardíaco enquanto toma Octegra.
- Se está actualmente a tomar anticoagulantes orais (ex.: varfarina), o seu médico pode considerar necessário monitorizar os seus tempos de coagulação do sangue.

Ao utilizar Octegra com alimentos e bebidas

O efeito de Octegra não é influenciado por alimentos incluindo lacticínios.

Gravidez e aleitamento

Não tome Octegra se está grávida ou a amamentar.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Informações importantes sobre alguns componentes de Octegra

O medicamento contém 787 mg (aproximadamente 34 mmol) de sódio por dose. Se tem uma dieta controlada em sal, por favor informe imediatamente o seu médico.

3. COMO UTILIZAR OCTEGRA

Octegra ser-lhe-á sempre administrado pelo médico ou profissional de saúde.

A dose usual para adultos é um frasco **saco** uma vez ao dia.

Octegra é para administração intravenosa. O seu médico deve assegurar que a perfusão é administrada em fluxo constante durante 60 minutos.

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

O seu médico decidirá a duração de tratamento com Octegra. Em alguns casos, o seu médico poderá iniciar o seu tratamento com Octegra solução para perfusão e depois continuar o tratamento com Octegra comprimidos.

A duração do tratamento depende do tipo de infecção, bem como da sua resposta ao tratamento. No entanto, as durações de utilização recomendadas são:

- Infecção dos pulmões (pneumonia) adquirida fora do hospital 7-14 dias

A maioria dos doentes com pneumonia foram transferidos para o tratamento oral com Octegra comprimidos, no espaço de 4 dias.

- Infecções da pele e dos tecidos moles 7- 21 dias

Em doentes com infecções complicadas da estrutura cutânea e da pele, a duração média do tratamento intravenoso foi de aproximadamente 6 dias e a duração média total de tratamento (perfusão seguida de comprimidos) foi de 13 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 pode não estar completamente curada, a infecção pode voltar ou a sua condição agravar-se, e pode criar resistência bacteriana ao antibiótico.

A dose recomendada e a duração de tratamento não devem ser excedidas (ver secção 2. *Antes de utilizar Octegra..., Tome especial cuidado...*).

Se utilizar mais Octegra do que deveria

Se receia que lhe possa ter sido administrado demasiado Octegra, contacte imediatamente o seu médico

Caso se tenha esquecido de uma dose de Octegra

Se receia ter-se esquecido de uma dose de Octegra, contacte imediatamente o seu médico.

Se parar de utilizar Octegra

Se parar de tomar este medicamento demasiado cedo, a sua infecção poderá não estar completamente curada. Consulte o seu médico se deseja parar o tratamento com Octegra solução para perfusão ou Octegra comprimidos antes de terminar o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Octegra pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos secundários têm sido observados durante o tratamento com Octegra. A frequência de possíveis efeitos adversos listados abaixo é definida utilizando a seguinte convenção:

Muito frequentes: afecta mais de 1 utilizador em 10

Frequentes: afecta 1 a 10 utilizadores em 100

Pouco frequentes: afecta 1 a 10 utilizadores em 1.000

Raros: afecta 1 a 10 utilizadores em 10.000

Muito raros: afecta menos de 1 utilizador em 10.000

Desconhecidos: frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Infecções

Frequentes: Infecções causadas por bactérias resistentes ou fungos, por exemplo, infecções vaginais ou orais causadas por Candida

Sistema Linfático e Sanguíneo

Pouco frequentes: Baixa contagem de glóbulos vermelhos, baixa contagem de glóbulos brancos, baixos números de glóbulos brancos especiais (neutrófilos), diminuição ou aumento de células sanguíneas especiais necessárias para a coagulação sanguínea, aumento de certos glóbulos brancos especializados (eosinófilos), diminuição da coagulação sanguínea

Muito raros: Aumento da coagulação sanguínea

Reacções Alérgicas

Pouco frequentes: Reacção alérgica

Raros: Reacção alérgica generalizada súbita, grave incluindo muito raramente choque com risco de vida (ex.: dificuldade em respirar, queda da pressão sanguínea, pulsação rápida), inchaço (incluindo inchaço da via respiratória com potencial risco de vida)

Alterações dos Resultados dos Testes Laboratoriais

Pouco frequentes: Aumento dos lípidos no sangue (gorduras)

Raros: Aumento de açúcar no sangue, aumento de ácido úrico no sangue

Efeitos Psiquiátricos

Pouco frequentes: Ansiedade, instabilidade psicomotora/agitação

Raros: Instabilidade emocional, depressão (em casos muito raros levando à auto-destruição), alucinação

Muito raros: Uma sensação de distanciamento (não ser a própria pessoa), insanidade (potencialmente levando à auto-destruição)

Sistema Nervoso

Frequentes: Dor de cabeça, tontura

Pouco frequentes: Sensação de formigueiro (alfinetes e agulhas) e/ou entorpecimento, alterações no paladar (em casos muito raros perda do paladar), confusão e desorientação, problemas de sono (predominantemente insónia), tremor, sensação de tonturas (andar à roda ou queda), sonolência

Raros: Diminuição da sensibilidade da pele, alterações do olfacto (incluindo perda do olfacto), sonhos anormais, alteração do equilíbrio, fraca coordenação (devido às tonturas), convulsões, concentração alterada, perturbação da fala, perda parcial ou total da memória

Muito raros: Aumento da sensibilidade da pele

Olho

Pouco frequentes: Perturbações visuais incluindo visão dupla e turva

Ouvido

Pouco frequentes: Zumbidos/ruídos nos ouvidos

Sistema Cardiovascular

Frequentes: Alteração nítida da actividade eléctrica do coração (ECG) em doentes com diminuição do potássio no sangue

Pouco frequentes: Alteração nítida da actividade eléctrica do coração (ECG), palpitações, batimento cardíaco rápido e irregular, anomalias graves do ritmo cardíaco, angina de peito, rubor cutâneo

Raros: Ritmo cardíaco rápido anormal, desmaio, pressão sanguínea alta, pressão sanguínea baixa

Muito raros: Ritmo cardíaco anormal inespecífico, batimento cardíaco irregular (*Torsade de Pointes*), paragem do batimento cardíaco (ver secção 2. *Antes de utilizar Octegra...*)

Sistema Respiratório

Pouco frequentes: Dificuldade em respirar incluindo situações asmáticas

Sistema Gastrointestinal

Frequentes: Náuseas, vômitos, dor de estômago e abdominal, diarreia

Pouco frequentes: Perda de apetite, gases e prisão de ventre, indisposição gástrica (indigestão/ azia), inflamação do estômago, aumento da enzima digestiva especial no sangue (amilase)

Raros: Dificuldade em engolir, inflamação da boca, diarreia grave contendo sangue e/ou muco (colite associada ao antibiótico incl. colite pseudomembranosa), que em circunstâncias muito raras, poderão originar complicações com risco de vida

Fígado

Frequentes: Aumento de uma enzima especial do fígado no sangue (transaminases)

Pouco frequentes: Função hepática diminuída (incluindo aumento de uma enzima especial do fígado no sangue (HDL)), aumento da bilirrubina no sangue, aumento de uma enzima especial no fígado (gama-glutamyl-transferase e/ou fosfatase alcalina)

Raros: Icterícia (pele ou parte branca dos olhos amarelecida), inflamação do fígado

Muito raros: Inflamação fulminante do fígado levando a insuficiência hepática com potencial risco de vida (incluindo casos fatais)

Pele

Pouco frequentes: Comichão, erupção cutânea, urticária, pele seca

Muito raros: Alterações da pele e das membranas mucosas (bolhas dolorosas na boca/nariz ou no pênis/vagina), e alterações com risco de vida (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica)

Sistema Articular e Muscular

Pouco frequentes: Dor na articulação, dor muscular

Raros: Dor e inchaço dos tendões (tendinite), câibra muscular, contracção muscular

Muito raros: Ruptura do tendão, inflamação das articulações, rigidez muscular, agravamento dos sintomas de miastenia grave

Rim

Pouco frequentes: Desidratação

Raros: Diminuição da função renal (incluindo aumento dos resultados de testes laboratoriais renais especiais como ureia e creatinina), insuficiência renal

Efeitos Secundários Gerais

Pouco frequentes: Sensação de mal-estar (predominantemente fraqueza ou cansaço), dores tais como dores nas costas, peito, dores nas extremidades e pélvicas, suores

Raros: Inchaço (das mãos, pés, tornozelos, lábios, boca, garganta)

Local da perfusão

Frequentes: Dor ou inflamação no local da injeção

Pouco frequentes: Inflamação da veia

Os seguintes sintomas foram observados mais frequentemente nos doentes tratados por via intravenosa:

Frequentes: Aumento de uma enzima especial do fígado (gama-glutamyl-transferase)
Pouco frequentes: Ritmo cardíaco rápido anormal, pressão sanguínea baixa, inchaço (das mãos, pés, tornozelos, lábios, boca, garganta), diarreia grave contendo sangue e/ou muco (colite associada ao antibiótico) que em circunstâncias muito raras, poderão originar complicações com risco de vida, convulsões, alucinações, diminuição da função renal (incluindo aumento dos resultados de testes laboratoriais renais especiais como ureia e creatinina), insuficiência renal

Além disso, têm sido notificados muitos casos raros dos seguintes efeitos secundários após o tratamento com outros antibióticos do grupo quinolonas, que poderão possivelmente também ocorrer durante o tratamento com Octegra: perda transitória da visão, aumento dos níveis de sódio no sangue, aumento de níveis de cálcio no sangue, aumento da destruição dos glóbulos vermelhos, reacções musculares com lesão das células musculares, aumento da sensibilidade da pele à luz solar ou luz UV.

Se pensa ter um efeito secundário, especialmente se algum efeito secundário se agravar, ou se notar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, por favor comunique-o imediatamente ao seu médico ou farmacêutico para obter aconselhamento antes de tomar a próxima dose.

5. COMO CONSERVAR OCTEGRA

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Octegra após expirar o prazo de validade indicado no rótulo, no frasco **saco** e embalagem exterior.

Não refrigerar nem congelar.

Utilizar imediatamente após primeira abertura e/ou diluição.

Este produto é apenas para administração única. Qualquer solução não utilizada deve ser eliminada. A baixas temperaturas de conservação poderá ocorrer precipitação, que se redissolverá à temperatura ambiente.

Não utilizar se existir alguma partícula visível em suspensão ou se a solução estiver turva.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Octegra

- A substância activa é moxifloxacina. Cada frasco **saco** contém 400 mg de moxifloxacina (na forma de cloridrato). 1 ml contém 1,6 mg de moxifloxacina (na forma de cloridrato).
- Os outros componentes são cloreto de sódio, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para injectáveis

Qual o aspecto de Octegra e conteúdo da embalagem

Octegra é uma solução límpida e amarela.

Octegra é embalado em caixas de cartão contendo frascos de vidro de 250 ml com uma tampa de borracha de clorobutilo. Embalagens de 1 e 5 frascos.

Octegra está embalado em caixa de cartão contendo sacos de poliolefina de 250 ml com orifício de polipropileno selado com um invólucro de folha de alumínio. Embalagens de 5 e 12 sacos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[A ser completado nacionalmente]

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

Áustria:	Octegra
Bélgica:	Proflox
França:	Octegra
Alemanha:	Octegra
Grécia:	Octegra
Luxemburgo:	Proflox
Holanda:	Octegra
Portugal:	Proflox

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais dos cuidados de saúde:

Octegra pode ser administrado através de um tubo-T conjuntamente com as seguintes soluções:

Água para injectáveis, cloreto de sódio 0,9%, cloreto de sódio 1 molar, glucose 5%/10%/40%, Xilitol 20%, Solução de Ringer, solução de lactato de sódio composto (solução de Hartmann, solução de lactato de Ringer).

Octegra não deve ser co-administrado por perfusão com outros fármacos.

As seguintes soluções foram incompatíveis com Octegra:

Soluções de cloreto de sódio 10% e 20%,

Soluções de bicarbonato de sódio 4,2% e 8,4%