

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Proflox 400 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém 400 mg de moxifloxacina, na forma de cloridrato.

Excipiente: O comprimido revestido por película contém lactose mono-hidratada (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimidos de cor vermelho baço com a inscrição “M400” numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Proflox 400 mg comprimidos revestidos por película está indicado no tratamento das seguintes infecções bacterianas em doentes com idade igual ou superior a 18 anos causadas por bactérias susceptíveis à moxifloxacina (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1).

A moxifloxacina deve apenas ser utilizada quando é considerada inadequada a utilização de outros agentes antibacterianos que são normalmente recomendados para o tratamento inicial destas infecções ou quando houve falência destes agentes:

- Sinusite aguda de origem bacteriana (diagnosticada adequadamente)
- Exacerbações agudas de bronquite crónica (diagnosticada adequadamente)
- Pneumonia adquirida na comunidade, exceptuando casos graves.
- Doença inflamatória pélvica ligeira a moderada (i.e. infecções do tracto genital superior feminino, incluindo salpingite e endometrite), sem abscesso pélvico ou tubo-ovárico associado.

Proflox 400 mg comprimidos revestidos por película não é recomendado 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).

Proflox 400 mg comprimidos revestidos por película pode também ser utilizado para completar o tratamento em doentes que demonstraram melhoria durante o tratamento inicial com Proflox intravenoso para as seguintes indicações:

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

Proflox 400 mg comprimidos revestidos por película não deve ser utilizado para iniciar o tratamento de qualquer tipo de infecção da pele e estruturas da pele ou da pneumonia adquirida na comunidade grave.

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 por película 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 ambulatória (ver secção 5.2 para mais informações).

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

Outras populações 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 por película devem engolir-se inteiros com uma quantidade suficiente de líquido e podem tomar-se independentemente das refeições.

Duração da administração

Proflox 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 de origem bacteriana | 7 dias |
| - Doença inflamatória pélvica ligeira a moderada | 14 dias |

Proflox 400 mg comprimidos revestidos por película 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

Prolongamento do intervalo QTc e situações clínicas potencialmente relacionadas com o prolongamento do intervalo QTc

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. As mulheres podem ser mais sensíveis aos medicamentos que prolongam o intervalo QTc, uma vez que tendem a ter uma linha basal do intervalo QTc mais longa comparativamente aos homens. Os doentes idosos também podem ser mais susceptíveis aos efeitos no intervalo QT associados ao fármaco.

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 (especialmente mulheres e doentes idosos), 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.

Hipersensibilidade / reacções alérgicas

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).

Disfunções hepáticas graves

Foram notificados casos de hepatite fulminante, com potencial disfunção 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.

Reacções bolhosas da pele graves

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.

Doentes predispostos a crises convulsivas

Sabe-se que as quinolonas podem desencadear crises convulsivas. A sua utilização deve ser feita com cuidado nos doentes com perturbações do SNC ou na presença de outros factores de risco que possam predispor ou diminuir o limiar de crises convulsivas. No caso de crises convulsivas, o tratamento com moxifloxacina deve ser interrompido e devem ser instituídas medidas adequadas.

Neuropatia periférica

Foram notificados casos de polineuropatia sensorial ou sensoriomotora resultando em parestesias, hipoestésias, disestésias ou fraqueza em doentes aos quais foram administradas quinolonas. Doentes submetidos a tratamento com moxifloxacina devem ser aconselhados a informar previamente o seu médico antes de continuar o tratamento, se desenvolverem sintomas de neuropatia tais como dor, sensação de queimadura, sensação de formigueiro, entorpecimento, ou fraqueza (ver secção 4.8).

Reacções do foro psiquiátrico

Podem ocorrer reacções psiquiátricas mesmo após a primeira administração de quinolonas, incluindo a moxifloxacina. Em casos muito raros, a depressão ou as reacções psicóticas progrediram para pensamentos suicidas e comportamentos que prejudicam o próprio tais como tentativas de suicídio (ver secção 4.8). No caso em que o doente desenvolve estas reacções, a moxifloxacina deve ser interrompida e devem ser instituídas medidas adequadas. É recomendada precaução se a moxifloxacina vai ser utilizada em doentes psicóticos ou em doentes com história de doença psiquiátrica.

Diarreia associada ao antibiótico incluindo colite

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.

Doentes com miastenia grave

A moxifloxacina deve ser utilizada com precaução em doentes com miastenia grave, dado que os sintomas podem ser exacerbados.

Inflamação do tendão, ruptura do tendão

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) afectados(s) em repouso e consultar imediatamente o seu médico, a fim de iniciar o tratamento adequado (ex.: imobilização) para o tendão afectado. A inflamação e a ruptura do tendão podem mesmo ocorrer até vários meses após interrupção do tratamento com quinolonas incluindo a moxifloxacina.

Doentes com disfunção renal

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.

Alterações da visão

Se ocorrer uma diminuição da visão ou se se verificarem quaisquer efeitos a nível ocular deve imediatamente ser consultado um oftalmologista (ver secções 4.7 e 4.8).

Prevenção de reacções de fotossensibilidade

Está demonstrado que as quinolonas podem provocar reacções de fotossensibilidade nos doentes. Contudo, estudos demonstraram que a moxifloxacina possui um baixo risco de indução de fotossensibilidade. 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 deficiência de glucose-6-fosfato-desidrogenase

Doentes com antecedentes familiares ou com deficiência actual 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 intolerância à galactose, deficiência Lapp lactase ou malabsorção glucose-galactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência *Lapp lactase* ou malabsorção glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Doentes com doença inflamatória pélvica

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 Proflox 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 co-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.

Interferência com os testes biológicos

O tratamento com moxifloxacina pode interferir com o meio de cultura *Mycobacterium* spp. através da supressão do crescimento micobacteriano, originando resultados falsos negativos.

Doentes com infecções MRSA

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).

População pediátrica

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 4.3).

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 da moxifloxacina e os seguintes fármacos: antiarrítmicos da classe IA (ex.: quinidina, hidroquinidina,

disopiramida) ou antiarrítmicos da classe III (ex.: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), neurolépticos (ex.: fenotiazidas, pimozida, sertindol, haloperidol, sultoprida), agentes antidepressivos tricíclicos, certos antimicrobianos (sparfloxacin, eritromicina IV, pentamidina, antimaláricos em particular a halofantrina), certos antihistamínicos (terfenadina, astemizol, mizalostina), outros (cisaprida, vincamina IV, bepridil, difemanil). Este efeito pode conduzir a um risco aumentado de arritmias ventriculares, em particular *Torsades de pointes*. Por este motivo a moxifloxacin encontra-se contra-indicada nos doentes tratados com estes fármacos (ver também secção 4.3).

Deve observar-se um intervalo de cerca de seis horas entre a administração de agentes contendo catiões bivalentes ou trivalentes (ex.: antiácidos contendo magnésio ou alumínio, comprimidos de didanosina, sucralfato e agentes contendo ferro ou zinco) e a administração de moxifloxacin.

A administração concomitante de carvão activado com uma dose oral de 400 mg de moxifloxacin resulta numa acentuada prevenção da absorção e numa redução da disponibilidade sistémica do fármaco em mais de 80%. Desta forma, não se recomenda a administração concomitante destes dois fármacos (excepto em casos de sobredosagem, ver também secção 4.9).

Após a administração repetida a voluntários saudáveis a moxifloxacin 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 moxifloxacin oral com glibenclamida resultou numa diminuição de, aproximadamente, 21% das concentrações plasmáticas máximas de glibenclamida. A combinação de glibenclamida e moxifloxacin 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 moxifloxacin e a glibenclamida.

Alterações na TIN

Em doentes tratados com antibióticos, 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. Ainda que durante um estudo de interacção entre a moxifloxacin e a varfarina efectuado em voluntários saudáveis se tivessem observado resultados negativos, as medidas de precaução acima referidas devem aplicar-se à varfarina à semelhança do que acontece para outros anticoagulantes.

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

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

Interacções com alimentos

A moxifloxacin não apresenta interacções clinicamente relevantes com alimentos incluindo produtos lácteos.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

A utilização de moxifloxacina durante a gravidez está contra-indicada. A segurança da moxifloxacina durante a gravidez humana não foi avaliada. Em crianças às quais foram administradas algumas quinolonas estão descritas lesões reversíveis das articulações, contudo a ocorrência deste efeito não está relatada nos fetos expostos. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O potencial risco para os seres humanos é desconhecido.

Lactação

A utilização de moxifloxacina, durante o aleitamento, está contra-indicada. Como acontece com outras quinolonas a moxifloxacina mostrou provocar lesões nas cartilagens de suporte de peso em animais imaturos. Os dados pré-clínicos indicam que a moxifloxacina é excretada para o leite.

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, perda transitória aguda da visão, 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 baseadas na totalidade de ensaios clínicos com moxifloxacina 400 mg (oral e terapêutica sequencial) ordenadas por frequências:

Com excepção das náuseas e diarreia todas as reacções adversas observadas apresentaram uma 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 Agranulocitose
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	

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 do foro psiquiátrico		Reacções de ansiedade Hiperactividade psicomotora/ agitação	Labilidade emocional Depressão (em casos muito raros culminando potencialmente num comportamento que prejudica o próprio, tais como ideações/pensamentos suicidas ou tentativas de suicídio, ver secção 4.4) Alucinações	Alteração da personalidade Reacções psicóticas (culminando potencialmente num comportamento que prejudica o próprio, tais como ideações/pensamentos suicidas ou tentativas de suicídio, ver secção 4.4)
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 decorrer das reacções do SNC, ver secção 4.4)		Perda transitória da visão (especialmente no decorrer das reacções do SNC, ver secções 4.4. e 4.7)
Afecções do ouvido e do labirinto			Acufenos Diminuição da audição incl. surdez (geralmente reversível)	
Doenças cardíacas	Prolongamento do intervalo QT em doentes com hipocaliemia (ver secções 4.3 e 4.4)	Prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.4) Palpitações Taquicardia Fibrilhação auricular Angina de peito	Taquiarritmias ventriculares Síncope (ex.: perda de consciência aguda e de curta duração)	Arritmias não especificadas <i>Torsades de pointes</i> (ver secção 4.4) Paragem cardíaca (ver secção 4.4)
Doenças vasculares		Vasodilatação	Hipertensão Hipotensão	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia (incluindo estados asmáticos)		
Doenças gastrointestinais	Náuseas Vómitos 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-glutamyl-transferase	Icterícia Hepatite (predominantemente colestática)	Hepatite fulminante levando à insuficiência hepática com potencial risco de vida (incl. casos

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
		Aumento da fosfatase alcalina sanguínea		fatais, ver secção 4.4)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		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 Fraqueza 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 <i>BUN</i> e da creatinina) Insuficiência renal (ver secção 4.4)	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Sensação de mal-estar (predominantemente astenia ou fadiga) Estados dolorosos (incl. dores nas costas, no peito, dor pélvica e nas extremidades) Suores	Edema	

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: hipernatremia, hipercalcemia, anemia hemolítica, rabdomiólise, reacções de fotossensibilidade, neuropatia periférica (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

Não são recomendadas contra-medidas específicas após uma sobredosagem accidental. Deve ser iniciado um tratamento sintomático geral. Deve ser realizada uma monitorização através do ECG, devido à possibilidade do prolongamento do intervalo QT. A administração oral concomitante de carvão activado com uma dose de 400 mg de moxifloxacina reduz a disponibilidade sistémica do fármaco em mais de 80 %. 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: J01MA 14.

Mecanismo de acção

A moxifloxacina possui actividade *in vitro* face a um vasto grupo de organismos patogénicos Gram-positivo e Gram-negativo. A acção bactericida da moxifloxacina resulta da inibição de ambos os tipos de topoisomerases 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-positivo 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-positivo. Investigações farmacodinâmicas, demonstraram que a moxifloxacina exibe uma taxa de mortalidade dependente da concentração. Verificou-se que as concentrações bactericidas mínimas (CBM) se situam no intervalo das concentrações inibitórias mínimas (CIM).

Efeitos sobre a flora intestinal na espécie humana

Foram observadas as seguintes alterações na flora intestinal de voluntários após a administração oral de moxifloxacina: *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 tetraciclina não interferem com a actividade antibacteriana da moxifloxacina. Outros mecanismos de resistência tais como barreiras à permeabilidade (comuns na *Pseudomonas aeruginosa*) e mecanismos de efluxo podem afectar também a susceptibilidade à moxifloxacina. A resistência *in vitro* à moxifloxacina é adquirida gradualmente através de mutações no local alvo em ambas as topoisomerase II, DNA girase e topoisomerase IV. A moxifloxacina é um substrato pobre para mecanismos activos de efluxo em organismos Gram-positivo.

Observa-se resistência cruzada com outras fluoroquinolonas. Contudo, uma vez que a moxifloxacina inibe ambas as topoisomerase II e IV com actividade similar em algumas bactérias Gram-positivo, estas bactérias podem ser resistentes a outras quinolonas, mas susceptíveis à moxifloxacina.

Dados de susceptibilidade *in vitro*

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).

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 moxifloxacina 5µg, do “Clinical and Laboratory InstituteTM” (CLSI), antigamente denominado NCCLS.

Concentrações críticas de difusão dos discos e CIM “Clinical and Laboratory InstituteTM” (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.
<u>“Outros” microorganismos</u> <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 moxifloxacinina 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 (Vd) 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 moxifloxacinina 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 moxifloxacinina:

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 etmoides	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 moxifloxacinina 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 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 moxifloxacinina 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.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em ratos e macacos foram observados efeitos no sistema hematopoiético (ligeiras diminuições no número de eritrócitos e plaquetas). À semelhança de outras quinolonas foi observada hepatotoxicidade (elevações nas enzimas hepáticas e degeneração vacuolar) em ratos, macacos e cães. Em macacos, observou-se toxicidade sobre o SNC (convulsões). Estes efeitos apenas foram observados após tratamento com doses elevadas de moxifloxacina ou após tratamento prolongado.

A moxifloxacina, à semelhança de outras quinolonas, foi genotóxica em testes *in vitro* que usaram bactérias ou células de mamíferos. Uma vez que estes efeitos podem ser explicados por uma interacção com a girase das bactérias e - a concentrações mais elevadas - por uma interacção com a topoisomerase II das células dos mamíferos, pode assumir-se existir uma concentração limiar para a genotoxicidade. Nos testes *in vivo* não foram observadas evidências de genotoxicidade não obstante o facto de terem sido empregues doses de moxifloxacina muito elevadas. Desta forma, pode garantir-se a existência de uma margem de segurança suficiente para as doses terapêuticas empregues no Homem. Em ratos, a moxifloxacina foi não carcinogénica num estudo de iniciação-promoção.

Muitas quinolonas são fotoreactivas e podem induzir efeitos fototóxicos, fotomutagénicos e fotocarcinogénicos. Em contraste, quando testada *in vitro* e *in vivo* num abrangente programa de estudos, a moxifloxacina comprovou ser destituída de propriedades fototóxicas e fotogenotóxicas. Nas mesmas condições outras quinolonas induziram efeitos.

Em concentrações elevadas a moxifloxacina é um inibidor do componente rápido da corrente de potássio de activação lenta do músculo cardíaco, podendo por isso causar um prolongamento do intervalo QT. Os estudos toxicológicos realizados em cães usando doses orais $\geq 90\text{ mg/kg}$ originando concentrações plasmáticas $\geq 16\text{ mg/l}$ causaram prolongamentos do intervalo QT, mas não arritmias. Só após uma administração intravenosa cumulativa muito elevada, superior a 50 vezes a dose empregue no Homem ($> 300\text{ mg/kg}$), originando concentrações plasmáticas $\geq 200\text{ mg/l}$ (superiores a 40 vezes os níveis terapêuticos) é que foram observadas arritmias ventriculares reversíveis não fatais.

As quinolonas são conhecidas por causar lesões nas cartilagens das principais articulações diartroídes em animais imaturos. A dose oral mais baixa de moxifloxacina que provocou efeitos tóxicos nas articulações de cães jovens foi quatro vezes superior à dose máxima terapêutica recomendada de 400 mg (assumindo um peso corporal de 50 kg) na base do mg/kg, com concentrações plasmáticas duas a três vezes superiores às da dose terapêutica máxima.

Os estudos de toxicidade em ratos e macacos (administração repetida por períodos até seis meses) não revelaram qualquer indicação relativamente a riscos de toxicidade ocular. Em cães, doses orais

elevadas (≥ 60 mg/kg) originando concentrações plasmáticas ≥ 20 mg/l causaram alterações no electroretinograma, e em casos isolados, uma atrofia da retina.

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. Em ratos, com doses 63 vezes superiores à dose máxima recomendada na base do mg/kg, com concentrações plasmáticas no intervalo da dose terapêutica no Homem, observou-se uma diminuição do peso fetal, um aumento das perdas pré-natais, um ligeiro aumento na duração da gravidez e um aumento da actividade espontânea de várias crias do sexo masculino e feminino.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina
Croscarmellose sódica
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio

Revestimento:

Hipromelose
Macrogol 4000
Óxido férrico (E172)
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Blisters de polipropileno/alumínio

Não conservar acima de 25 °C.

Conservar na embalagem original a fim de proteger da humidade.

Blisters de alumínio/alumínio

Conservar na embalagem original a fim de proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens contendo blisters de polipropileno/alumínio incolores ou branco opaco.

Os comprimidos revestidos por película apresentam-se em embalagens de 5, 7 e 10 comprimidos.

Embalagens hospitalares contendo 25 (5 x 5), 50 (5 x 10), 70 (7 x 10) comprimidos revestidos por película, ou agrupamentos com 80 (5 x 16), ou 100 (10 x 10) comprimidos revestidos por película.

Embalagem com um comprimido em blister de alumínio/alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BIALfar – Produtos Farmacêuticos, S.A.
À Av. Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

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

<u>Embalagem</u>	<u>Número de registo</u>
5 comprimidos revestidos:	3077484
7 comprimidos revestidos:	3077583
10 comprimidos revestidos:	3081585
Embalagens hospitalares	
25 (5x5) comprimidos revestidos:	3077682
50 (5x10) comprimidos revestidos:	3077781
70 (7 x10) comprimidos revestidos:	3077880
80 (5x16) comprimidos revestidos:	3077989
100 (10x10) comprimidos revestidos:	3078292
Embalagem amostra com um comprimido revestido:	3111481

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

25 de Fevereiro de 2000

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO