

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Avelox 400 mg comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 comprimido revestido por película contém 400 mg de moxifloxacina, na forma de cloridrato.

Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido revestido por película contém 68 mg de lactose mono-hidratada (= 66,56 mg de lactose) (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimidos revestidos por película de cor vermelho baço, com uma forma oblonga, convexa, facetada, dimensão de 17 x 7 mm e com a inscrição “M400” numa face e “BAYER” na outra.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

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

Nas seguintes indicações, a moxifloxacina apenas deve ser utilizada quando é considerada inadequada a utilização de outros agentes antibacterianos que são normalmente recomendados para o tratamento destas infeções:

- Sinusite bacteriana aguda
- Exacerbação aguda da doença pulmonar obstrutiva crónica, incluindo bronquite

Nas seguintes indicações, a moxifloxacina apenas deve ser utilizada quando é considerada inadequada a utilização de agentes antibacterianos que são normalmente recomendados para o tratamento inicial destas infeções ou quando estes falharem:

- Pneumonia adquirida na comunidade, excetuando casos graves
- Doença inflamatória pélvica ligeira a moderada (i.e. infeções do trato genital superior feminino, incluindo salpingite e endometrite), sem abscesso pélvico ou tubo-ovárico associado.

Avelox 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 gonorrhoeae* à moxifloxacina, a não ser

que se possa excluir *Neisseria gonorrhoeae* resistente à moxifloxacina (ver secções 4.4 e 5.1).

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

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

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

Devem ser consideradas as diretrizes sobre a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

## 4.2 Posologia e modo de administração

### Posologia (adultos)

A posologia recomendada é um comprimido revestido por película de 400 mg uma vez ao dia.

### *Compromisso renal/hepático*

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

Não existem dados suficientes em doentes com a função hepática alterada (ver secção 4.3).

### *Outras populações especiais*

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

### *População pediátrica*

A moxifloxacina está contraindicada em crianças e adolescentes (< 18 anos). A segurança e eficácia da moxifloxacina em crianças e adolescentes não foram ainda estabelecidas (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

Avelox 400 mg comprimidos revestidos por película deve ser usado em tratamentos com a seguinte duração:

- |  |           |
|--|-----------|
| - Exacerbação aguda da doença pulmonar obstrutiva crónica, incluindo bronquite | 5-10 dias |
| - Pneumonia adquirida na comunidade  | 10 dias   |
| - Sinusite bacteriana aguda  | 7 dias    |
| - Doença inflamatória pélvica ligeira a moderada                               | 14 dias   |

Avelox 400 mg comprimidos revestidos por película foi estudado em ensaios clínicos em tratamentos com uma duração até 14 dias.

### *Terapêutica sequencial (intravenosa seguida de oral)*

Nos ensaios clínicos com terapêutica sequencial, a maioria dos doentes passou da terapêutica intravenosa para a oral no espaço de 4 dias (pneumonia adquirida na comunidade) ou 6 dias (infecções complicadas da pele e das estruturas da pele). A duração total recomendada de tratamento intravenoso e oral é de 7 - 14 dias para a pneumonia adquirida na comunidade e 7 - 21 dias para as infecções complicadas da pele e das estruturas da pele.

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 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à moxifloxacina, a outras quinolonas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- 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.

Foram observadas alterações na eletrofisiologia cardíaca, sob a forma de prolongamento do intervalo QT, após a exposição à moxifloxacina, tanto na fase de investigação pré-clínicas como em humanos. Como tal, por razões de segurança, a moxifloxacina está assim contraindicada em doentes com:

- Prolongamento documentado do intervalo QT congénito ou adquirido
- Alterações eletrolíticas, principalmente hipocaliemia não corrigida
- Bradicardia clinicamente relevante
- Insuficiência cardíaca com redução da fração de ejeção ventricular esquerda clinicamente relevante
- História prévia de arritmias sintomáticas

A moxifloxacina não deve ser usada concomitantemente com outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT (ver também secção 4.5).

Devido à informação clínica limitada, a moxifloxacina está também contraindicada em doentes com a função hepática alterada (Child Pugh C) e em doentes com aumento das transaminases > 5 vezes o Limite Superior Normal (LSN).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

O uso de moxifloxacina deve ser evitado em doentes que tenham tido reações adversas graves no passado ao utilizar medicamentos que contêm quinolonas ou fluoroquinolonas (ver secção 4.8). O tratamento destes doentes com moxifloxacina só deve ser iniciado na ausência de opções de tratamento alternativas e após uma avaliação cuidadosa do benefício-risco (ver também secção 4.3).

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

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

A moxifloxacina demonstrou prolongar o intervalo QTc no eletrocardiograma de alguns doentes. Pela análise dos ECG obtidos durante os 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. Dado

que as mulheres tendem a ter uma linha basal do intervalo QTc mais longa quando comparada com a dos homens, aquelas poderão ser mais sensíveis aos medicamentos que prolongam o intervalo QTc. Os idosos podem também ser mais suscetíveis aos efeitos farmacológicos sobre o intervalo QT.

Medicamentos que reduzam os níveis de potássio devem ser usados com precaução em doentes medicados com moxifloxacina (ver também secções 4.3 e 4.5).

A moxifloxacina deve ser usada com precaução em doentes que apresentem condições clínicas pró-arrítmicas em curso (especialmente mulheres e idosos), como isquemia aguda do miocárdio ou prolongamento do intervalo QT, que podem conduzir a um aumento do risco de arritmias ventriculares (incluindo torsades de pointes) e paragem cardíaca (ver também a secção 4.3). A magnitude do prolongamento do intervalo QT pode aumentar com concentrações crescentes deste medicamento. Por este motivo, a dose recomendada não deve ser excedida.

Se for detetado algum sinal de arritmia cardíaca durante a utilização de moxifloxacina, o tratamento deve ser interrompido e dever-se-á realizar um ECG.

#### Hipersensibilidade /reações alérgicas

Foram notificadas reações alérgicas e de hipersensibilidade para as fluoroquinolonas incluindo a moxifloxacina após a primeira administração. As reações anafiláticas podem evoluir para situações de choque com risco de vida, mesmo após a primeira administração. Em casos de manifestações clínicas de reações de hipersensibilidade graves, o tratamento com moxifloxacina deve ser interrompido e iniciado um tratamento adequado (ex.: tratamento para situações de choque).

#### Compromissos hepáticos graves

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 ou sintomas de doença hepática fulminante, tais como astenia de progressão rápida associada a icterícia, urina escura, tendência para hemorragia ou encefalopatia hepática.

Devem efetuar-se provas funcionais do fígado nos casos em que haja indicações de ocorrência de compromisso hepático.

#### Reações adversas cutâneas graves

Reações adversas cutâneas graves (SCARs), incluindo necrólise epidérmica tóxica (TEN: também conhecida como síndrome de Lyell), síndrome de Stevens Johnson (SJS) e Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (AGEP) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), que pode causar risco de vida ou ser fatal, foram relatados com moxifloxacina (ver secção 4.8). No momento da prescrição, os doentes devem ser informados dos sinais e sintomas de reações cutâneas graves e ser monitorizados de perto. Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos dessas reações, a moxifloxacina deve ser interrompida imediatamente e um tratamento alternativo deve ser considerado. Se o doente desenvolveu uma reação grave, como SJS, TEN, AGEP ou DRESS, com o uso de moxifloxacina, o tratamento com moxifloxacina não deve ser reiniciado nesse doente em nenhum momento.

#### Doentes predispostos a convulsões

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

### Reações adversas medicamentosas graves, prolongadas, incapacitantes e potencialmente irreversíveis

Foram notificados casos muito raros de reações adversas medicamentosas graves prolongadas (que persistem meses ou anos), incapacitantes e potencialmente irreversíveis que afectam sistemas de órgãos diferentes, por vezes múltiplos, (musculosquelético, nervoso, psiquiátrico e sensorial) em doentes tratados com quinolonas e fluoroquinolonas independentemente da sua idade e de fatores de risco preexistentes. A moxifloxacina deve ser descontinuada imediatamente aos primeiros sinais ou sintomas de qualquer reação adversa grave e os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu médico para aconselhamento.

### Neuropatia periférica

Foram notificados casos de polineuropatia sensorial ou sensomotora que resultaram em parestesias, hipoestésias, disestésias ou fraqueza em doentes aos quais foram administradas quinolonas e fluoroquinolonas. Os doentes em tratamento com moxifloxacina devem ser aconselhados a informar previamente o seu médico antes de continuar o tratamento no caso de desenvolverem sintomas de neuropatia tais como dor, sensação de ardor, formigueiro, adormecimento ou fraqueza de modo a prevenir o desenvolvimento de uma condição potencialmente irreversível (ver secção 4.8).

### Reações do foro psiquiátrico

Podem ocorrer reações psiquiátricas mesmo após a primeira administração de quinolonas, incluindo a moxifloxacina. Em casos muito raros a depressão ou as reações psicóticas progrediram para pensamentos suicidas e comportamentos autodestrutivos, tais como tentativas de suicídio (ver secção 4.8). Caso o doente desenvolva estas reações, 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

Têm sido notificados casos de diarreia associada ao antibiótico (DAA) e colite associada ao antibiótico (CAA), incluindo colite pseudomembranosa e diarreia associada a *Clostridium difficile*, associados à utilização de antibióticos de largo espectro, incluindo a moxifloxacina, 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 com agentes antibacterianos que esteja a decorrer, incluindo a moxifloxacina, deve ser interrompido e devem ser iniciadas imediatamente medidas terapêuticas adequadas. Além disso, devem ser tomadas medidas adequadas de controlo da infeção para reduzir o risco de transmissão. Fármacos inibidores do peristaltismo estão contraindicados 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.

### Tendinite e rutura do tendão

Poderá ocorrer tendinite e rutura de tendão (entre outros, mas especialmente, o tendão de Aquiles), por vezes bilateral, logo nas 48 horas após o início do tratamento com quinolonas e fluoroquinolonas e a sua ocorrência foi notificada até vários meses após a descontinuação do tratamento. O risco de tendinite e rutura de tendão é maior em doentes mais idosos, doentes com compromisso renal, doentes com transplantes de órgãos sólidos e doentes tratados

concomitantemente com corticosteroides. Portanto, deve ser evitada a utilização concomitante de corticosteroides.

Ao primeiro sinal de tendinite (por exemplo, edema doloroso, inflamação), deverá ser descontinuado o tratamento com moxifloxacina e considerado um tratamento alternativo. O(s) membro(s) afetado(s) deverá(ão) ser devidamente tratado(s) (por exemplo, por imobilização). Não deverão ser utilizados corticosteroides se ocorrerem sinais de tendinopatia.

#### Aneurisma e dissecação da aorta e regurgitação/insuficiência da válvula cardíaca

Estudos epidemiológicos têm evidenciado um aumento do risco de aneurisma aórtico e dissecação aórtica, particularmente nos doentes idosos, e de regurgitação da válvula mitral e aórtica após a administração de fluoroquinolonas. Foram notificados casos de aneurisma e dissecação da aorta, por vezes complicados por rutura (incluindo casos fatais), e de regurgitação/insuficiência de qualquer uma das válvulas cardíacas em doentes que receberam fluoroquinolonas (ver secção 4.8).

Por conseguinte, as fluoroquinolonas apenas devem ser utilizadas após uma cuidadosa avaliação da relação benefício-risco e após serem equacionadas outras opções terapêuticas em doentes com antecedentes familiares de aneurisma, ou doença congénita das válvulas cardíacas, em doentes com um aneurisma aórtico e/ou dissecação aórtica pré-existentes ou em doentes com a presença de outros fatores de risco ou patologias que possam constituir fatores de predisposição

- para ambos aneurisma aórtico e dissecação aórtica e regurgitação/insuficiência da válvula cardíaca (por ex., doenças do tecido conjuntivo, tais como síndrome de Marfan ou síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Turner, doença de Behçet, hipertensão, artrite reumatoide) ou adicionalmente
- para aneurisma e dissecação da aorta (por ex., vasculopatias, tais como arterite de Takayasu ou arterite de células gigantes, ou aterosclerose conhecida, ou síndrome de Sjögren) ou adicionalmente
- para regurgitação/insuficiência da válvula cardíaca (por ex., endocardite infecciosa).

O risco de aneurisma e dissecação da aorta, e a sua rutura, pode também estar aumentado em doentes tratados concomitantemente com corticosteroides sistémicos.

No caso de dor súbita no abdómen, peito ou costas, os doentes devem ser aconselhados a consultar de imediato um médico num serviço de emergência.

Os doentes devem ser aconselhados a procurar cuidados médicos imediatos em caso de dispneia aguda, novo aparecimento de palpitações cardíacas ou desenvolvimento de edema do abdómen ou das extremidades inferiores.

#### Doentes com compromisso 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 insuficiência renal.

#### Alterações da visão

Se ocorrer uma alteração da visão ou se se verificarem outras perturbações oculares, deve encaminhar imediatamente o doente para uma consulta de oftalmologia (ver secções 4.7 e 4.8).

#### Alterações da glicemia

Como com todas as fluoroquinolonas, foram notificadas com a moxifloxacina alterações nos níveis de glucose sanguínea, incluindo hipoglicemia e hiperglicemia (ver secção 4.8). Nos

doentes tratados com moxifloxacina, as alterações da glicemia ocorreram predominantemente em doentes diabéticos idosos a receber tratamento concomitante com um agente hipoglicémico oral (ex.: sulfonilureia) ou com insulina. Foram notificados casos de coma hipoglicémico. Em doentes diabéticos é recomendada a monitorização cuidadosa da glucose sanguínea.

#### Prevenção de reações de fotossensibilidade

Está demonstrado que as quinolonas podem provocar reações de fotossensibilidade nos doentes. Contudo, estudos demonstraram que a moxifloxacina possui um menor risco de indução de fotossensibilidade. De qualquer modo, 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 (ver secção 4.8).

#### Doentes com deficiência de glucose-6-fosfato-desidrogenase

Doentes com antecedentes familiares ou com deficiência atual de glucose-6-fosfato desidrogenase são suscetíveis a reações hemolíticas quando tratados com quinolonas. Deste modo, a moxifloxacina deve ser usada com precaução nestes doentes.

#### Doentes com intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção glucose-galactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção 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 Avelox 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 coadministrado 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.

#### Doentes com infeções complicadas da pele e das estruturas da pele (cSSSI) especiais

Não está estabelecida a eficácia clínica da moxifloxacina intravenosa no tratamento de queimaduras infetadas graves, fascite e infeções do pé diabético com osteomielite.

#### 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 em amostras colhidas de doentes atualmente a ser tratados com moxifloxacina.

#### Doentes com infeções MRSA

A moxifloxacina não é recomendada para o tratamento de infeções por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA). Em caso de infeção 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) a utilização de moxifloxacina em crianças e adolescentes < 18 anos é contraindicada (ver secção 4.3).

#### Informação sobre excipientes

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

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

##### Interações com medicamentos

Não pode ser excluído um efeito aditivo no prolongamento do intervalo QT da moxifloxacina e outros medicamentos que podem prolongar o intervalo QTc. Este facto pode levar a um risco aumentado de arritmias ventriculares, incluindo torsades de pointes. Deste modo, a coadministração de moxifloxacina com qualquer um dos seguintes medicamentos está contraindicada (ver também secção 4.3):

- Antiarrítmicos de classe IA (ex.: quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- Antiarrítmicos de classe III (ex.: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- Antipsicóticos (ex.: fenotiazidas, pimozida, sertindol, haloperidol, sultoprida)
- Agentes antidepressivos tricíclicos
- Alguns agentes antimicrobianos (saquinavir, esparfloxacina, eritromicina IV, pentamidina, antimaláricos com especial atenção para a halofantrina)
- Alguns anti-histamínicos (terfenadina, astemizol, mizalostina)
- Outros (cisaprida, vincamina IV, bepridilo, difemanil)

A moxifloxacina deve ser utilizada com precaução em doentes que tomam medicamentos que podem reduzir os níveis de potássio (ex.: diuréticos da ansa e do tipo tiazidas, laxantes e enemas [doses elevadas], corticosteroides, anfotericina B) ou medicamentos que estão associados a bradicardia clinicamente significativa.

Deve observar-se um intervalo de cerca de 6 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 moxifloxacina.

A administração concomitante de carvão ativado com uma dose oral de 400 mg de moxifloxacina 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 (exceto em casos de sobredosagem, ver também secção 4.9).

Após a administração repetida a voluntários saudáveis, a moxifloxacina aumentou a  $C_{max}$  da digoxina em aproximadamente 30% sem afetar a AUC ou a concentração mínima no estado estacionário. Não são necessárias precauções para o uso concomitante 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 interação clinicamente relevante entre a moxifloxacina e a glibenclamida.

*Alterações no INR*

Foi notificado um grande número de casos de aumento da atividade anticoagulante oral em doentes tratados com agentes antibacterianos, em especial com fluoroquinolonas, macrólidos, tetraciclina, cotrimoxazol e algumas cefalosporinas. O estado infeccioso e inflamatório, a idade e o estado geral do doente parecem ser fatores de risco. Nestas circunstâncias, é difícil identificar a parte de responsabilidade da doença infecciosa ou do seu tratamento na ocorrência de alterações do INR (Relação Normalizada Internacional). Uma medida de precaução consiste numa monitorização mais frequente do INR. Se necessário, deve ajustar-se a dose do anticoagulante oral em conformidade.

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

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

#### Interações com alimentos

A moxifloxacina não apresenta interações clinicamente relevantes com alimentos incluindo produtos lácteos.

### **4.6 Fertilidade, 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 nas articulações descritas em crianças, às quais foram administradas fluoroquinolonas, a moxifloxacina não pode ser utilizada em mulheres grávidas (ver secção 4.3).

#### Amamentação

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

#### Fertilidade

Estudos em animais não indicam diminuição da fertilidade (ver secção 5.3).

### **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 máquinas devido a reações sobre o SNC (ex.: tonturas, perda de visão aguda e transitória, 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 máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

São apresentadas abaixo as reações adversas medicamentosas observadas nos ensaios clínicos e obtidas a partir de relatórios pós-comercialização com moxifloxacina 400 mg (terapêutica oral e sequencial) ordenadas por frequências:

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

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequências.

As frequências são definidas como:

- frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )
- raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- muito raros ( $< 1/10.000$ )
- desconhecida (não pode ser calculada com os dados existentes)

<b>Classe de Sistema de Órgão (MedDRA)</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Muito raros</b>	<b>Desconhecida</b>
<b>Infeções e infestações</b>	Superinfecções devidas a bactérias ou fungos resistentes ex.: candidíase oral e vaginal				
<b>Doenças do sangue e sistema linfático</b>		Anemia Leucopenia(s) Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia Eosinofilia sanguínea Tempo de protrombina prolongado/ aumento do INR		Nível de protrombina aumentado/ diminuição do INR Agranulocitose Pancitopénia	
<b>Doenças do sistema imunitário</b>		Reação alérgica (ver secção 4.4)	Reação anafilática incl. muito raramente choque com risco de vida (ver secção 4.4) Edema alérgico/angioedema (incl. edema da laringe com potencial		

<b>Classe de Sistema de Órgão (MedDRA)</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Muito raros</b>	<b>Desconhecida</b>
			risco de vida, ver secção 4.4)		
<b>Doenças endócrinas</b>				Síndrome da secreção inapropriada da hormona antidiurética (SIADH)	
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>		Hiperlipidemia	Hiperglicemia Hiperuricemia	Hipoglicemia Coma hipoglicémico	
<b>Perturbações do foro psiquiátrico *</b>		Reações de ansiedade Hiperatividade psicomotora/ agitação	Labilidade emocional Depressão (em casos muito raros culminando potencialmente num comportamento autodestrutivo, tais como ideações/pensamentos suicidas ou tentativas de suicídio, ver secção 4.4) Alucinações Delírio	Despersonalização Reações psicóticas (culminando potencialmente num comportamento autodestrutivo, tais como ideações/pensamentos ou tentativas de suicídio, ver secção 4.4)	
<b>Doenças do sistema nervoso*</b>	Cefaleias Tonturas	Par- e Disestesia Alterações do paladar (incl. em casos muito raros ageusia) Confusão e desorientação Perturbações do sono (predominantemente e insónia) Tremores Vertigens Sonolência	Hipoestesia Alterações do olfato (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 atenção	Hiperestesia	

<b>Classe de Sistema de Órgão (MedDRA)</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Muito raros</b>	<b>Desconhecida</b>
			Deficiências da fala Amnésia Neuropatia periférica e polineuropatia		
<b>Afeções oculares*</b>		Perturbações visuais incl. diplopia e visão turva (especialmente no decorrer das reações do SNC, ver secção 4.4)	Fotofobia	Perda de visão transitória (especialmente no decorrer das reações do SNC, ver secções 4.4. e 4.7) Uveíte e transiluminação aguda bilateral da íris (ver secção 4.4)	
<b>Afeções do ouvido e do labirinto*</b>			Acúfenos Deficiência auditiva incl. surdez (geralmente reversível)		
<b>Cardiopatias**</b>	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 Torsade de Pointes (ver secção 4.4) Paragem cardíaca (ver secção 4.4)	
<b>Vasculopatias**</b>		Vasodilatação	Hipertensão Hipotensão	Vasculite	
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>		Dispneia (incluindo estados asmáticos)			
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Náuseas Vómitos Dores abdominais e gastrointestinais Diarreia	Diminuição do apetite e da ingestão de alimentos Obstipação Dispepsia Flatulência Gastrite Amilase aumentada	Disfagia Estomatite Colite associada ao antibiótico (incl. colite pseudomembranosa, associada em casos muito raros)		

<b>Classe de Sistema de Órgão (MedDRA)</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Muito raros</b>	<b>Desconhecida</b>
			a complicações suscetíveis de colocar a vida em risco, ver secção 4.4)		
<b>Afeções hepatobiliares</b>	Aumento das transaminases	Compromisso hepático (incl. aumento da LDH) Aumento da bilirrubina Aumento da gama-glutamil-transferase Aumento da fosfatase alcalina sanguínea	Icterícia Hepatite (predominantemente colestática)	Hepatite fulminante com potencial insuficiência hepática com risco de vida (incl. casos fatais, ver secção 4.4)	
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		Prurido Erupção cutânea Urticária Pele seca		Reações bolhosas da pele como síndrome Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica (com potencial risco de vida, ver secção 4.4)	Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (AGEP) Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) (ver secção 4.4), Erupção medicamentosa fixa, Reações de fotossensibilização (ver secção 4.4)
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos*</b>		Artralgia Mialgia	Tendinite (ver secção 4.4) Cãibras musculares Contração muscular Fraqueza muscular	Rutura do tendão (ver secção 4.4) Artrite Rigidez muscular Exacerbação dos sintomas de miastenia grave (ver secção 4.4)	Rabdomiólise
<b>Doenças renais e urinárias</b>		Desidratação	Compromisso renal (incl. aumento da BUN e da creatinina) Insuficiência renal (ver secção		

<b>Classe de Sistema de Órgão (MedDRA)</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Muito raros</b>	<b>Desconhecida</b>
			4.4)		
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração*</b>		Sensação de mal-estar (predominantemente e astenia ou fadiga) Estados dolorosos (incl. dores nas costas, no peito, dor pélvica e nas extremidades) Suores	Edema		

\*Foram notificados casos muito raros de reações adversas medicamentosas graves, prolongadas (que persistem meses ou anos), incapacitantes e potencialmente irreversíveis, que afetam várias, por vezes múltiplas, classes de sistemas de órgãos e sentidos (incluindo reações como tendinite, rutura de tendão, artralgia, dor nas extremidades, perturbações da marcha, neuropatias associadas a parestesia e neuralgia, fadiga, sintomas psiquiátricos (incluindo distúrbios do sono, ansiedade, ataques de pânico, depressão e ideação suicida), perda de memória e concentração, e diminuição da audição, visão, paladar e olfato), em associação com o uso de quinolonas e fluoroquinolonas, em alguns casos independentemente de fatores de risco preexistentes (ver Secção 4.4).

\*\*Foram notificados casos de aneurisma e dissecção da aorta, por vezes complicados por rutura (incluindo casos fatais), e de regurgitação/insuficiência de qualquer uma das válvulas cardíacas em doentes que receberam fluoroquinolonas (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: aumento da pressão intracraniana (incluindo pseudotumor cerebral), hipernatremia, hipercalcemia, anemia hemolítica,.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## **4.9 Sobredosagem**

Não são recomendadas contramedidas específicas após uma sobredosagem acidental. No caso de sobredosagem deve ser instituído tratamento sintomático. Deve efetuar-se monitorização por ECG devido à possibilidade de prolongamento do intervalo QT. A administração concomitante de carvão ativado com uma dose de 400 mg de moxifloxacina oral reduz a disponibilidade sistémica do fármaco em mais de 80 %. Em casos de sobredosagem por via oral a utilização precoce de carvão ativado 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: 1.1.10 Medicamentos Anti-infecciosos. Antibacterianos. Quinolonas. Código ATC: J01MA14.

#### Mecanismo de ação

A moxifloxacina possui atividade *in vitro* face a um vasto grupo de organismos patogénicos Gram-positivo e Gram-negativo. A ação bactericida da moxifloxacina resulta da inibição de ambos os tipos de topoisomerasas II (ADN girase e topoisomerase IV) necessárias para a replicação, transcrição e reparação do ADN bacteriano. Sabe-se que o grupo C8-metoxi contribui para o aumento da atividade e diminuição da seleção 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 ativo, associado aos genes *norA* ou *pmrA* observados em certas bactérias Gram-positivo.

Investigações farmacodinâmicas demonstraram que a moxifloxacina exhibe uma taxa de mortalidade dependente da concentração. Verificou-se que as concentrações bactericidas mínimas (CBM) se situam no intervalo das concentrações inibitórias mínimas (CIM).

#### 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 inativam as penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos, macrólidos e tetraciclina não interferem com a atividade antibacteriana da moxifloxacina. Outros mecanismos de resistência tais como barreiras à permeabilidade (comuns na *Pseudomonas aeruginosa*) e mecanismos de efluxo podem afetar também a suscetibilidade à moxifloxacina.

A resistência *in vitro* à moxifloxacina é adquirida gradualmente através de mutações no local alvo em ambas as topoisomerasas II, ADN girase e topoisomerase IV. A moxifloxacina é um substrato pobre para mecanismos ativos de efluxo em organismos Gram-positivo.

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

#### Concentrações críticas

Concentrações críticas clínicas da CIM EUCAST e dos discos de difusão para a moxifloxacina (01/01/2012):

<b>Organismo</b>	<b>Suscetível</b>	<b>Resistente</b>
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> Grupos A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. Influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
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.		

#### Suscetibilidade microbiológica

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

<b>Espécies geralmente suscetíveis</b>
<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) Grupo <i>Streptococcus viridans</i> ( <i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i> )

<u>Microrganismos aeróbios Gram-negativo</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Microrganismos anaeróbios</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<u>“Outros” microrganismos</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<b>Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema</b>
<u>Microrganismos aeróbios Gram-positivo</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (resistente à meticilina) +
<u>Microrganismos aeróbios Gram-negativo</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *:# <i>Klebsiella pneumoniae</i> *:# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *+ <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Microrganismos anaeróbios</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
<b>Organismos inerentemente resistentes</b>
<u>Microrganismos aeróbios Gram-negativo</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Foi satisfatoriamente demonstrada atividade em estudos clínicos em estirpes sensíveis 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 moxifloxacinina 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, respetivamente. 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 m.g/h/l. O volume de distribuição ( $V_d$ ) 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 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 <sup>1</sup> mg/l	1,7 <sup>1</sup>
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 <sup>2</sup> mg/l	0,8 - 1,4 <sup>2,3</sup>
Trato genital feminino*	10,2 <sup>4</sup> mg/kg	1,72 <sup>4</sup>

\* administração intravenosa de uma dose única de 400 mg

<sup>1</sup> 10 h após a administração

<sup>2</sup> concentração de fármaco não ligado

<sup>3</sup> de 3 horas até 36 horas pós-dose

<sup>4</sup> no final da perfusão

### Biotransformação

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 inativos.

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

### Eliminação

A moxifloxacina é eliminada do plasma com uma semivida 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 probenacida não alterou o índice de depuração renal do fármaco inicial.

#### *Idosos e doentes com baixo peso corporal*

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

#### *Compromisso renal*

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

#### *Compromisso hepático*

Com base nos estudos farmacocinéticos efetuados 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 função hepática alterada 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 clínica de moxifloxacina em doentes com função hepática alterada é insuficiente.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Foram observados efeitos no sistema hematopoiético (ligeiras diminuições no número de eritrócitos e plaquetas) em ratos e macacos. 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 ocorreram após a administração de 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 interação com a girase das bactérias e - a concentrações mais elevadas - por uma interação 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 fotorreativas 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 ativação lenta do músculo cardíaco, podendo por isso causar um prolongamento do intervalo QT. Os estudos toxicológicos realizados em cães usando doses orais  $\geq 90$  mg/kg originando concentrações plasmáticas  $\geq 16$  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 ( $> 300$  mg/kg), originando concentrações plasmáticas  $\geq 200$  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 diartrodiais 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 ( $\geq 60$  mg/kg) originando concentrações plasmáticas  $\geq 20$  mg/l causaram alterações no electrorretinograma, 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 (20 mg/kg i.v.) associada com grave toxicidade materna. Ocorreu um aumento da incidência de abortos em macacos e coelhos com as concentrações plasmáticas terapêuticas do Homem,. 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 atividade 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 de ferro amarelo (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 e cloreto de polivinil/cloreto de polivinilideno/alumínio

Não conservar acima de 25 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Blisters de alumínio/alumínio

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Embalagens contendo blisters de polipropileno/alumínio incolores transparentes ou branco opaco ou blisters de cloreto de polivinil/cloreto de polivinilideno/alumínio incolores transparentes:

Os comprimidos revestidos por película estão disponíveis em embalagens de 5, 7 e 10 comprimidos, em embalagens hospitalares contendo 25 (5 x 5), 50 (5 x 10), 70 (7 x 10) comprimidos revestidos por película ou em embalagens múltiplas hospitalares com 80 (5 embalagens de 16) ou 100 (10 embalagens de 10) comprimidos revestidos por película.

Estão disponíveis embalagens contendo blisters alumínio/alumínio de 1 comprimido revestido por película.

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**

Bayer Portugal, Lda  
Avenida Vitor Figueiredo nº4 - 4º piso  
2790-255 Carnaxide  
Portugal

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

Embalagem	Número de registo
5 comprimidos revestidos:	3079183
7 comprimidos revestidos:	3079282

10 comprimidos revestidos:	3079381
Embalagens hospitalares	
25 (5 x 5) comprimidos revestidos:	3079480
50 (5 x 10) comprimidos revestidos:	3079589
70 (7 x 10) comprimidos revestidos:	3079688
80 (5 x 16) comprimidos revestidos:	3079787
100 (10 x 10) comprimidos revestidos:	3079886
Embalagem amostra com um comprimido revestido:	3111382

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

25 de fevereiro de 2000

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

19 de fevereiro de 2025