

## **ALLEGATO I**

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEL  
DOSAGGIO, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEI RICHIEDENTI, DEI TITOLARI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

| <b><u>Stato membro<br/>EU/EEA</u></b> | <b><u>Titolare<br/>dell'Autorizzazione<br/>all'Immissione in<br/>Commercio</u></b>   | <b><u>Richiedente</u></b>                                                                                                      | <b><u>Nome di fantasia</u></b>                         | <b><u>Dosaggio</u></b> | <b><u>Forma<br/>Farmaceutica</u></b> | <b><u>Via di<br/>Somministrazione</u></b> | <b><u>Contenuto<br/>(Concentrazione)</u></b> |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Austria                               | Bayer HealthCare AG<br>51368 Leverkusen<br>Germania                                  |                                                                                                                                | Octegra 400mg -<br>Infusionslösung                     | 400 mg                 | Soluzione per<br>infusione           | Uso endovenoso                            | 400 mg / 250 ml                              |
| Belgio                                | Bayer HealthCare AG<br>51368 Leverkusen<br>Germania                                  |                                                                                                                                | Proflox                                                | 400 mg                 | Soluzione per<br>infusione           | Uso endovenoso                            | 400 mg / 250 ml                              |
| Francia                               |                                                                                      | Bayer HealthCare AG<br>51368 Leverkusen<br>Germania                                                                            | Octegra 400 mg /<br>250 ml, solution<br>pour perfusion | 400 mg                 | Soluzione per<br>infusione           | Uso endovenoso                            | 400 mg / 250 ml                              |
| Germania                              | Bayer HealthCare AG<br>51368 Leverkusen<br>Germania                                  |                                                                                                                                | Octegra 400 mg /<br>250 ml<br>Infusionslösung          | 400 mg                 | Soluzione per<br>infusione           | Uso endovenoso                            | 400 mg / 250 ml                              |
| Grecia                                | Elpen Pharmaceutical<br>Co, Inc<br>95, Marathonos Avenue<br>190-09 Pikermi<br>Grecia |                                                                                                                                | Octegra                                                | 400 mg                 | Soluzione per<br>infusione           | Uso endovenoso                            | 400 mg / 250 ml                              |
| Lussemburgo                           | Bayer HealthCare AG<br>51368 Leverkusen<br>Germania                                  |                                                                                                                                | Proflox                                                | 400 mg                 | Soluzione per<br>infusione           | Uso endovenoso                            | 400 mg / 250 ml                              |
| Paesi Bassi                           | Bayer HealthCare AG<br>51368 Leverkusen<br>Germania                                  |                                                                                                                                | Octegra<br>400 mg/250 ml<br>oplossing voor<br>infusie  | 400 mg                 | Soluzione per<br>infusione           | Uso endovenoso                            | 400 mg / 250 ml                              |
| Portogallo                            |                                                                                      | Bialfar - Produtos<br>Farmacêuticos S.A.<br>À Av. da Siderurgia<br>Nacional<br>4745-457 S. Mamede do<br>Coronado<br>Portogallo | Proflox                                                | 400 mg                 | Soluzione per<br>infusione           | Uso endovenoso                            | 400 mg / 250 ml                              |

## **ALLEGATO II**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DEL PARERE POSITIVO E DELLA  
MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,  
DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMEA**

## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

### SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI OCTEGRA E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

La moxifloxacina cloridrato è un antibatterico di sintesi appartenente alla classe dei fluorochinoloni. La prima domanda presentata per la moxifloxacina e.v. per CAP (2002) comprendeva i dati relativi a 550 pazienti trattati con moxifloxacina nell'ambito di due studi clinici controllati, successivamente integrati con 942 pazienti esaminati in altri cinque studi sulla CAP. Il programma di sviluppo clinico per le cSSSI consisteva in due studi controllati che hanno costituito la base per l'autorizzazione. La moxifloxacina e.v. per la CAP è stata approvata attraverso la procedura di mutuo riconoscimento in due fasi successive, nel 2002 e nel 2004. La moxifloxacina e.v. per le cSSSI è stata autorizzata nel 2005 in tutti i paesi che avevano già autorizzato la formulazione per endovenosa contro la CAP. Non essendo stato raggiunto un accordo al giorno 60 del deferimento al CMD(h), la procedura è stata deferita al CHMP. Il problema principale era costituito dall'esigenza di specificare ulteriormente le condizioni d'uso. Si è ritenuto che le indicazioni per CAP e cSSSI dovessero essere sottoposte alle medesime restrizioni già adottate dal CHMP per la moxifloxacina orale contro la CAP. La moxifloxacina per endovenosa è quasi sempre seguita dal trattamento orale e pertanto la restrizione all'uso della moxifloxacina orale deve trovare spazio nell'RCP del prodotto endovenoso. Il CHMP ha adottato un Elenco di domande a cui il richiedente doveva rispondere.

#### Trattamento delle cSSSI

Il richiedente ha illustrato l'efficacia e la sicurezza di una somministrazione in sequenza di moxifloxacina e.v./orale per il trattamento delle cSSSI concludendo che ne fosse stata dimostrata la non inferiorità e che gli studi clinici e i dati sulla sicurezza post-commercializzazione non presentavano prove di un maggiore rischio per i pazienti trattati con moxifloxacina di morbilità, compresa morbilità cardiaca ed epatica, rispetto ai pazienti trattati con gli antibiotici di confronto. Il CHMP ha preso atto della risposta del richiedente ma ha ritenuto che i dati indicassero che la moxifloxacina non è probabilmente altrettanto valida della terapia di confronto. Inoltre l'IC al 95% inferiore delle analisi primarie superava o era prossimo al -10%, il che rafforza l'opinione secondo la quale la moxifloxacina per e.v./os non costituisce un trattamento generale ottimale per le cSSSI. Gli esiti per patogeno non hanno rivelato differenze potenzialmente allarmanti tra i trattamenti. Vi erano tuttavia elementi suggestivi di una minore efficacia della moxifloxacina contro gli anaerobi che potrebbe essere collegata ad un'attività irregolare *in vitro* contro le specie anaerobiche. Di più, i tassi di risposta nelle infezioni da stafilococco erano confrontabili tra i vari trattamenti come anche le risposte alle infezioni, relativamente poco numerose, di stafilococchi di gruppo A. Complessivamente il CHMP ritiene che i dati relativi all'efficacia della moxifloxacina per e.v./os non siano convincenti in modo assoluto e che tale fatto vada valutato in rapporto al profilo di sicurezza, come descritto in appresso. Il CHMP ritiene che il rapporto rischi-benefici della moxifloxacina per e.v./os nella gestione delle cSSSI sia favorevole solo se si specifica ulteriormente l'indicazione all'uso.

Il richiedente ha presentato i risultati dei due studi concludendo che le risposte batteriologiche alla moxifloxacina confermavano le risposte cliniche e che le percentuali di eradicazione batterica della moxifloxacina indicavano una buona coerenza tra i due studi. Tuttavia il CHMP ha mantenuto la propria posizione, dichiarando che le risposte cliniche e microbiologiche portano a concludere che la moxifloxacina per e.v./os non rientra tra i trattamenti ottimali per le cSSSI.

Il richiedente ha discusso la rassegna sulla sicurezza del trattamento sequenziale con moxifloxacina per e.v./os, sia in generale sia in modo specifico per le cSSSI, e ha analizzato i dati sull'incidenza di eventi epatici emersi negli studi clinici sulla somministrazione in sequenza per e.v./os (complessiva e per le cSSSI), dichiarando che non vi erano differenze nelle incidenze complessive di eventi avversi epatici e nelle reazioni avverse da farmaco tra moxifloxacina e farmaci di confronto. L'esame cumulativo delle segnalazioni spontanee di ADR relative a "possibili disordini epatici da medicinale" di livello grave dopo trattamento solo e.v. o e.v./os suggeriva che gli eventi epatici gravi indotti dalla moxifloxacina erano molto rari, non prevedibili e idiosincratichi e che restava invariato il rapporto rischi-benefici della moxifloxacina per e.v. È stata presentata un'analisi della sicurezza cardiaca sulla base di studi clinici sulla somministrazione in sequenza per e.v./os (complessivamente e per le cSSSI)

assieme ad un esame dell'incidenza degli eventi avversi da trattamento rilevanti quali surrogati di aritmia. Il richiedente ha quindi illustrato l'esame cumulativo delle segnalazioni spontanee di ADR in merito a "prolungamento del tratto QT/QT<sub>c</sub>" e "torsioni di punta" per i trattamenti solo e.v. o e.v./os. Il richiedente ha concluso che non vi sono differenze tra moxifloxacina e farmaco di confronto se si osservano i numeri totali e le frequenze delle segnalazioni di possibili disordini epatici da farmaco. Le frequenze degli eventi avversi cardiaci e degli eventi avversi in generale erano simili; gli studi osservazionali post-commercializzazione e la sorveglianza post-commercializzazione degli eventi avversi segnalati spontaneamente non contenevano prove di un'associazione tra moxifloxacina e.v./os e un rischio significativamente maggiore di insorgenza di eventi avversi epatici o cardiaci rispetto alla terapia standard. Il richiedente ha accettato la limitazione dell'indicazione per le cSSSI quale trattamento di seconda linea unitamente ad un'avvertenza per l'MRSA da inserirsi nel paragrafo 4.4. Il testo adottato è il seguente:

*“Infezioni complicate cutanee e delle strutture cutanee solo qualora non si ritenga opportuno ricorrere agli antibiotici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale dell'infezione (cfr. paragrafo 4.4.)”*

### **Trattamento della CAP**

Il CHMP era del parere che l'uso di moxifloxacina per e.v. nel trattamento della CAP andasse specificato con lo stesso testo utilizzato per l'indicazione cSSSI. Il CHMP ha chiesto al richiedente di illustrare ulteriormente tale aspetto. Il richiedente ha illustrato approfonditamente i vantaggi della moxifloxacina nel trattamento della CAP che richiede un'iniziale terapia per e.v., fornendo dati di studi clinici sull'efficacia della moxifloxacina per e.v./os, sulla sicurezza epatica della somministrazione sequenziale per e.v./os e di studi sulla sicurezza cardiaca per la somministrazione per e.v./os. Il richiedente ha concluso che la moxifloxacina esercita attività potenziata contro i ceppi di *S. pneumoniae* sensibili e resistenti a penicilline/macrolidi, è attiva contro i patogeni associati alla polmonite atipica e risulta sempre efficace nei pazienti ospedalizzati che richiedono una terapia iniziale per e.v. Il richiedente ha inoltre sostenuto che vi sono sempre maggiori prove del miglior profilo PK/PD della moxifloxacina per evitare la selezione di resistenza tra i fluorochinoloni respiratori attualmente disponibili in Europa. Sono stati presentati complessivamente 6 studi sulla somministrazione per e.v./os nella CAP, tuttavia l'aggregazione dei dati degli studi è stata giudicata non appropriata; complessivamente i dati suggerivano che la moxifloxacina potrebbe non essere altrettanto valida di un ottimo regime terapeutico di confronto. Pur non essendovi motivi chiari per respingere l'indicazione per la CAP, il CHMP ha ritenuto che i dati non completamente convincenti andassero valutati alla luce dei timori sulla sicurezza. Il CHMP ha ritenuto che vadano presi in considerazione tutti i dati di sicurezza relativi all'uso della moxifloxacina (per e.v., os e e.v./os) nella valutazione del rapporto complessivo rischi-benefici e pertanto che il profilo di sicurezza descritto per la somministrazione orale si applichi anche alla somministrazione endovenosa, prevedendo tuttavia che le differenze in termini di PK e delle caratteristiche dei pazienti e dell'infezione per coloro che necessitano di trattamento iniziale per e.v. facciano probabilmente aumentare gli eventuali rischi associati alla somministrazione sistemica. Il CHMP ha ritenuto che gli effetti della moxifloxacina sul QT<sub>c</sub> indicano una correlazione tra concentrazione plasmatica e QT<sub>c</sub>. I dati raccolti nel corso dei primi due studi sulla CAP mostrano una maggiore probabilità di sensibile aumento del QT<sub>c</sub> nei pazienti trattati con moxifloxacina per e.v. L'analisi dei valori erratici del QT<sub>c</sub> ha dimostrato un regolare aumento del rischio della moxifloxacina nei dati di ECG degli studi sulla CAP. Le possibili comorbidità non cambiano il fatto che la somministrazione per e.v. comportava un aumento del rischio rispetto ai *comparator*, anche nello studio su pazienti anziani. Il CHMP riconosce che un farmaco che prolunghi il QT<sub>c</sub> non comporta automaticamente un aumento del rischio di ADR cardiache, comprese le aritmie. Tuttavia, sulla scorta dei dati sulle ADR e sulla sicurezza cardiaca presentati dal richiedente, sono emerse differenze tra i due gruppi di trattamento nell'incidenza degli eventi avversi clinici che potevano essere considerati surrogati del prolungamento del QT<sub>c</sub>, dato che nel gruppo trattato con moxifloxacina sono state osservate maggiori incidenze di tachicardia ventricolare e di arresto cardiaco. Inoltre i dati post-commercializzazione indicano che si hanno effettivamente ADR significative e gravi associate al prolungamento del QT<sub>c</sub>. I dati di post-commercializzazione indicano che la moxifloxacina viene somministrata ai pazienti nonostante le controindicazioni e le avvertenze contenute nell'RCP e che pertanto non è prevedibile che un rafforzamento di tali precauzioni nell'RCP porti ad un sensibile cambiamento di tale prassi. Il fatto che la moxifloxacina vada incontro ad un

metabolismo considerevole ha fatto sorgere timori sul suo potenziale epatotossico. I tassi delle segnalazioni spontanee sono più elevati per i trattamenti per e.v./in sequenza rispetto al trattamento per os e la giustificazione del richiedente, secondo la quale ciò sarebbe spiegabile con la maggiore morbilità di base nella popolazione trattata per e.v./os rispetto ai pazienti trattati solo con moxifloxacina per os, è parzialmente accettabile. Tuttavia tali dati possono indicare un effettivo aumento del rischio di epatotossicità per la formulazione per e.v. Quanto al rischio di ADR epatiche associate alla moxifloxacina per e.v./os, la maggiore morbilità di base/monitoraggio clinico possono in parte spiegare i tassi più elevati, tuttavia rimane plausibile che ciò sia collegato alla maggiore biodisponibilità della formulazione per e.v. I dati indicano che la moxifloxacina è caratterizzata da un rischio di epatotossicità grave almeno doppio rispetto ai *comparator* e il CHMP ritiene che l'accordo tra queste stime del rischio costituisca un indice importante di maggiore rischio di epatotossicità, il che porta a sostenere un uso non di prima linea per le indicazioni proposte. In conclusione i dati sull'efficacia della moxifloxacina per e.v./os nel trattamento della CAP e delle cSSSI sono ritenuti sufficienti ma non convincenti in modo assoluto e suggeriscono che la moxifloxacina per e.v./os non rientri tra i trattamenti ottimali per nessuna di queste indicazioni. Il CHMP non concorda con quanto sostenuto su un rapporto rischi-benefici diverso per i pazienti che richiedono un trattamento iniziale per e.v., dato che si può presumere che tali pazienti siano in realtà a maggior rischio di ADR.

Il richiedente ha presentato una sintesi del monitoraggio sulla sensibilità alla moxifloxacina delle specie batteriche rilevanti tramite un esame sistematico della letteratura. I dati non hanno evidenziato alcuna nuova diminuzione della sensibilità alla moxifloxacina e il richiedente ha concluso che la suscettibilità delle specie di interesse era correttamente indicata nel paragrafo 5.1 dell'RCP senza tendenze o variazioni significative. Il richiedente ha inoltre illustrato la praticabilità di una sorveglianza a livello europeo, proponendo di avviare un piano di sorveglianza annuale finalizzato a raccogliere dati sulla MIC della moxifloxacina nei paesi europei. Il CHMP non ha ritenuto né valide né utili le rassegne della letteratura, sostenendo che qualsiasi studio prospettico di sorveglianza andrebbe disegnato molto attentamente in modo che i dati raccolti su base annua siano confrontabili con un certo grado di sicurezza e che la proposta del richiedente non soddisfaceva tale requisito. In caso di necessità di tali dati il richiedente avrebbe dovuto sfruttare i progetti già operativi e correttamente disegnati per raccogliere dati prospetticamente.

Il richiedente ha discusso i numerosi fattori che influenzano l'intervallo del QT, affermando che mentre il prolungamento dell'intervallo QT<sub>c</sub> viene comunemente utilizzato quale *marker* surrogato del rischio di sviluppo di aritmie ventricolari come le torsioni di punta (TdP), non vi è accordo sulla misura del prolungamento del QT da considerarsi clinicamente significativa. Il rapporto tra concentrazioni della moxifloxacina e variazione dell'intervallo QT<sub>c</sub> è stato oggetto di analisi negli studi sulla CAP e sulle cSSSI e gli studi clinici di fase III hanno suggerito risultati simili sia per la moxifloxacina sia per i *comparator*. Negli studi clinici di fase III-IV i tassi di eventi avversi cardiaci, eventi avversi cardiaci da farmaco ed eventi avversi cardiaci gravi erano simili per moxifloxacina e *comparator*. Ciò valeva per i tassi d'incidenza complessivi in corso di terapia per e.v./os e di terapia iniziale per e.v. La moxifloxacina per endovenosa non è risultata associata ad una maggiore incidenza di eventi da considerare surrogati di un'aritmia QT<sub>c</sub>-correlata. Il richiedente ha concluso che il prolungamento del QT<sub>c</sub> osservato per la moxifloxacina non si è tradotto in un maggiore rischio di sviluppo di eventi cardiaci clinici, compresi aritmie, rispetto agli altri principi attivi. Il richiedente ha proposto l'inserimento nel paragrafo 4.4 di un riferimento all'intervallo del QT<sub>c</sub> e della seguente avvertenza in un riquadro all'inizio del paragrafo 4.4:

*È stato dimostrato che la moxifloxacina prolunga l'intervallo di QT<sub>c</sub> sull'ECG di alcuni pazienti. La portata di tale prolungamento del QT può aumentare se aumentano le concentrazioni plasmatiche a causa di un'infusione e.v. troppo rapida. Pertanto l'infusione non deve durare meno di quanto raccomandato (60 minuti) e non va superata la dose e.v. di 400 mg/una volta al giorno. Cfr. i paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5.*

Il richiedente ritiene che l'RCP proposto contenga ora un'avvertenza adeguata sui gruppi di pazienti a rischio nonché sulle possibili misure precauzionali da osservare prima della somministrazione di moxifloxacina per e.v. Quanto al paragrafo 5.2 dell'RCP, il richiedente ha accettato di eliminare i criteri per il metodo dei dischetti di diffusione del CLSI e del livello soglia (*breakpoint*) della MIC per

i batteri aerobici ma ha mantenuto le raccomandazioni del CLSI per gli anaerobi, non esistendo livelli soglia per la MIC fissati da EUCAST, il che fa della norma del CLSI l'unico standard di riferimento a disposizione del medico. Il CHMP non condivideva le conclusioni del richiedente, pur ritenendo appropriata l'avvertenza nel riquadro. Il testo proposto per il paragrafo 4.4 è stato accorciato per una maggiore chiarezza.

Dato che rimaneva una serie di questioni da chiarire, il CHMP ha adottato un elenco di questioni non risolte da inviare al richiedente. Il richiedente ha fornito ulteriori giustificazioni a sostegno dell'indicazione per la CAP.

### **Efficacia nel trattamento della CAP**

Il richiedente riteneva che la moxifloxacina per e.v. si fosse dimostrata non inferiore o superiore in sei studi controllati condotti su oltre 1100 pazienti trattati con moxifloxacina. La moxifloxacina si era dimostrata efficace contro *S. pneumoniae* e i patogeni associati a polmonite atipica; inoltre il richiedente aveva illustrato i dati ottenuti dalla rete di competenza CAPNETZ. Infine il richiedente sosteneva che la potenza e la farmacocinetica superiori della moxifloxacina evitano la selezione di isolati di *S. pneumoniae* resistenti ai chinoloni. Il CHMP ha osservato che, pur essendo soddisfatti i margini predefiniti per la non inferiorità, i dati indicano che la moxifloxacina per e.v. non era altrettanto valida dei migliori regimi terapeutici disponibili. Inoltre i confronti effettuati non sono ritenuti abbastanza sicuri e il raggruppamento dei dati è da considerarsi inadatto a causa dell'elevata variabilità dei regimi di confronto e delle popolazioni di pazienti trattate. In merito ai patogeni associati alla polmonite atipica, i dati vanno interpretati con estrema cautela. La prevalenza della resistenza tra i pneumococchi è altamente variabile in tutta l'UE e da ciò derivano differenze tra le linee guida di trattamento, tra cui la necessità di impiegare, in determinate regioni, dosi elevate di betalattamici, terapia di combinazione o fluorochinoloni. Non vi sono dati clinici che dimostrino che la moxifloxacina sia attiva contro gli pneumococchi non sensibili ad altri fluorochinoloni a causa di una resistenza acquisita. Né dati CAPNETZ né le metanalisi consentono di concludere che la moxifloxacina sia migliore delle alternative. Le previsioni a livello di PK/PD sulla probabilità relativa che la levofloxacina e la moxifloxacina selezionino resistenza sono scientificamente plausibili ma non pienamente confermate a livello clinico. Le tendenze descritte richiedono anni di osservazioni prima di poter affermare l'esistenza di un'associazione netta tra l'uso di uno dei fluorochinoloni e pattern di resistenza, compresi pattern di mutazione. L'indicazione ristretta proposta non preclude l'uso della moxifloxacina nel trattamento iniziale della CAP se ciò non è in contrasto con le linee guida valide a livello locale/regionale/nazionale. In conclusione il CHMP riconosce che la moxifloxacina possa essere indicata per il trattamento della CAP; a parte i dati, occorre però ricordare che i dubbi principali che hanno portato al deferimento riguardavano la sicurezza e il rapporto rischi-benefici e pertanto la conclusione su un'efficacia accettabile della moxifloxacina va interpretata nel giusto contesto.

### **Sicurezza nel trattamento della CAP**

Il richiedente ha ribadito il fatto che le variazioni di QT<sub>c</sub> osservate non si traducevano in un maggiore rischio di sviluppo di evento cardiaco clinico. Non sono state segnalate TdP in oltre 15.000 pazienti trattati nell'ambito di studi clinici e in oltre 90.000 pazienti inclusi in studi di post-commercializzazione; la frequenza degli eventi cardiaci gravi da trattamento era analoga a quella del *comparator*. Il richiedente ha presentato di nuovo dati sugli studi aggregati sulla CAP, affermando che gli eventi avversi e le reazioni al farmaco erano leggermente meno comuni nei pazienti trattati con moxifloxacina. Le prove tossicologiche non hanno indicato che il fegato costituisca un bersaglio particolare della moxifloxacina e non sono stati identificati fattori di rischio specifici di eventi epatici gravi. Il CHMP ha confermato la propria posizione non essendo stati forniti nuovi dati. Un semplice confronto tra moxifloxacina e *comparator* complessivamente considerati è fuorviante data la varietà dei regimi di confronto utilizzati. Una prima valutazione degli effetti della moxifloxacina sul QT<sub>c</sub> ha mostrato una correlazione tra concentrazione plasmatica e QT<sub>c</sub> in pazienti sani e un aumento del QT<sub>c</sub> significativamente più elevato nei pazienti sani anziani dopo trattamento con moxifloxacina rispetto al placebo. Vi era una maggiore probabilità di aumento considerevole del QT<sub>c</sub> nei pazienti trattati con moxifloxacina per e.v. rispetto ai pazienti trattati per os. I dati presentati sugli ECG e l'analisi dei valori erratici del QT<sub>c</sub> dimostrano un aumento regolare del rischio della moxifloxacina negli studi sui dati di ECG. Tutti gli eventi avversi potenzialmente riconducibili ad aritmie vanno presi in considerazione e pertanto sono stati ribaditi i timori in merito all'epatotossicità. Per motivi di

sicurezza e rapporto rischi-benefici, il CHMP conferma la propria precedente posizione secondo la quale entrambe le indicazioni all'uso della moxifloxacina per e.v. vanno specificate con lo stesso testo utilizzato per l'indicazione per le cSSSI.

Il richiedente ha fornito spiegazioni orali nel corso della riunione del CHMP del maggio 2009, ribadendo le argomentazioni e confermando i dati precedentemente presentati nel corso delle risposte scritte. Il CHMP ha confermato le proprie precedenti posizioni. Inoltre il richiedente è stato invitato a modificare l'RCP per la parte riguardante le compresse di moxifloxacina, allineandola alla parte relativa alla formulazione per e.v., e a chiarire che le compresse possono essere utilizzate per cSSSI e CAP, indipendentemente dalla gravità, solo qualora la terapia per e.v. abbia già portato ad un netto miglioramento delle condizioni del paziente tale da considerare appropriato il passaggio al trattamento orale. Il testo da inserire è stato approvato dal CHMP e comunicato al richiedente.

In conclusione il CHMP è del parere che vi sia un'efficacia netta e indiscutibile della moxifloxacina nelle due indicazioni richieste. In vari casi l'IC del 95% inferiore attorno alle differenze di trattamento negli studi singoli era *borderline*, con casi di notevole inferiorità numerica della moxifloxacina rispetto ai *comparator*. Non sono da attendersi vantaggi della moxifloxacina rispetto ai fluorochinoloni approvati nelle indicazioni richieste se non rispetto alla ciprofloxacina per la CAP (a causa dell'attività intrinsecamente bassa della ciprofloxacina contro *S. pneumoniae*). In particolare non vi sono prove cliniche che dimostrino che la moxifloxacina potrebbe rimanere clinicamente attiva anche contro organismi che hanno acquisito una minore sensibilità ad altri fluorochinoloni. Sebbene i dati sull'efficacia siano sufficienti per suffragare l'indicazione per la CAP, essi suggeriscono che la moxifloxacina potrebbe non essere altrettanto valida di altri regimi terapeutici alternativi.

#### **MOTIVI DEL PARERE POSITIVO E DELLA MODIFICA AL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

In conclusione il CHMP ha ritenuto che l'uso della moxifloxacina per e.v. nel trattamento della polmonite nosocomiale (CAP) o delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSSI) vada specificato come segue:

*[Moxifloxacina] 400 mg soluzione per infusione è indicata per il trattamento di:*

- *Polmonite nosocomiale*
- *Infezioni complicate cutanee e delle strutture cutanee*

*La moxifloxacina va usata solo nei casi in cui non sia considerato opportuno il ricorso agli antibiotici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di tali infezioni.*

*Va inoltre prestata attenzione anche alle linee guida ufficiali sull'uso corretto degli antibiotici.*

L'efficacia della moxifloxacina nelle due indicazioni richieste è stata giudicata adeguata.

Il profilo di sicurezza della moxifloxacina orale vale anche per la somministrazione e.v.; sussistono inoltre particolari dubbi in merito all'epatotossicità e alle reazioni avverse dovute agli effetti della moxifloxacina sulla conduzione cardiaca. I rischi possono addirittura aumentare con la somministrazione e.v. a causa della diversa farmacocinetica e alla probabile maggiore predisposizione dei pazienti con CAP più grave e con cSSSI a sviluppare determinate reazioni avverse.

Tenendo conto di tali considerazioni, il CHMP non ha convalidato quanto sostenuto dal richiedente sul fatto che il diverso rapporto rischi-benefici tra impiego orale ed endovenoso giustificerebbe un'indicazione non ulteriormente specificata all'uso della moxifloxacina e.v. nel trattamento della CAP.

Considerato che:



- pur essendo acquisita l'efficacia della moxifloxacin per e.v. (seguita da somministrazione orale) nel trattamento della CAP e delle cSSSI, il profilo di sicurezza della moxifloxacin e.v. usata nel trattamento di CAP e cSSSI solleva alcuni dubbi, con particolare riferimento ad epatotossicità ed effetti sulla conduzione cardiaca;
- il rapporto rischi-benefici dell'uso della moxifloxacin per trattare tali infezioni è stato ritenuto favorevole solo qualora il ricorso agli antibatterici comunemente raccomandati nel trattamento iniziale delle infezioni non sia giudicato opportuno,

il CHMP ha raccomandato la modifica del Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di cui il Riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono contenuti nell'allegato III, per Octegra e denominazioni associate (vedi allegato I).

### **ALLEGATO III**

#### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

**Nota: Questo RCP, etichettatura e foglio illustrativo è la versione valida al momento della  
Decisione della Commissione**

**Dopo la Decisione della Commissione le Autorità Competenti degli Stati Membri, in connessione  
con il Reference Member State, aggiorneranno le informazioni sul prodotto come richiesto.**

**Pertanto, questo RCP, etichettatura e foglio illustrativo possono non rappresentare  
necessariamente il testo attuale.**

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Octegra e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 400 mg/250 ml soluzione per infusione  
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 flacone o 1 sacca da 250 ml contengono 400 mg di moxifloxacina (come cloridrato).  
1 ml contiene 1,6 mg di moxifloxacina (come cloridrato).

Eccipiente: 250 ml di soluzione per infusione contengono 34 mmol di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione per infusione  
Soluzione limpida, di colore giallo

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Octegra è indicato per il trattamento di:

- Polmonite acquisita in comunità (CAP)
- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSSI)

La moxifloxacina deve essere usata solo qualora si consideri inappropriato l'impiego degli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di queste infezioni

Nel prescrivere una terapia antibiotica si deve fare riferimento alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

400 mg di moxifloxacina, somministrata per infusione una volta al giorno.

Laddove indicato dal punto di vista clinico, il trattamento endovenoso iniziale può essere seguito dal trattamento orale con moxifloxacina 400 mg compresse.

Negli studi clinici la maggior parte dei pazienti è passata alla terapia orale entro 4 (CAP) o 6 giorni (cSSSI). La durata complessiva raccomandata del trattamento endovenoso e orale è di 7 – 14 giorni per la CAP e di 7 – 21 giorni per le cSSSI.

#### Insufficienza renale/epatica

Non sono necessari aggiustamenti di dosaggio nei pazienti con insufficienza renale da lieve a severa o nei pazienti in dialisi cronica, cioè emodialisi e dialisi peritoneale ambulatoriale continua (vedere paragrafo 5.2 per maggiori dettagli).

I dati nei pazienti con ridotta funzionalità epatica sono insufficienti (vedere paragrafo 4.3).

#### Altre categorie particolari di pazienti

Non sono necessari aggiustamenti di dosaggio negli anziani e nei pazienti con basso peso corporeo.

### Bambini e adolescenti

La moxifloxacin     controindicata nei bambini e negli adolescenti in fase di crescita. Nei bambini e negli adolescenti l'efficacia e la sicurezza della moxifloxacin   non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.3).

### Modo di somministrazione

Per uso endovenoso; **infusione continua della durata di 60 minuti** (vedere anche paragrafo 4.4).

Laddove indicato per particolari motivazioni mediche, la soluzione per infusione pu   essere somministrata mediante tubo a T, insieme con soluzioni per infusione compatibili (vedere paragrafo 6.6).

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilit   alla moxifloxacin  , ad altri chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Bambini e adolescenti in fase di crescita.
- Pazienti con un'anamnesi di malattia/disturbo dei tendini correlata al trattamento con chinoloni.

Sia nelle sperimentazioni precliniche che nell'uomo, in seguito ad esposizione alla moxifloxacin   sono state osservate modificazioni nell'elettrofisiologia cardiaca, sotto forma di prolungamento dell'intervallo QT. Per ragioni di sicurezza, la moxifloxacin     pertanto controindicata nei pazienti con:

- Documentato prolungamento del QT congenito o acquisito
- Alterazioni elettrolitiche, in particolare ipokaliemia non corretta
- Bradicardia clinicamente rilevante
- Insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra, clinicamente rilevante
- Anamnesi di aritmie sintomatiche

La moxifloxacin   non deve essere impiegata contemporaneamente ad altri farmaci che prolungano l'intervallo QT (vedere anche paragrafo 4.5).

Per insufficienza di dati clinici la moxifloxacin     controindicata anche nei pazienti con ridotta funzionalit   epatica (Child Pugh C) e nei pazienti con incremento delle transaminasi > 5 volte il limite superiore di normalit   (ULN).

## **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In alcuni pazienti la moxifloxacin   ha determinato un prolungamento dell'intervallo QTc dell'elettrocardiogramma. L'entit   del prolungamento del QT pu   aumentare con l'aumento delle concentrazioni plasmatiche in seguito ad infusione endovenosa rapida. Pertanto, la durata dell'infusione non deve essere inferiore ai 60 minuti raccomandati e non deve essere superata la dose endovenosa di 400 mg una volta al giorno. Per maggiori dettagli vedere sotto e consultare i paragrafi 4.3 e 4.5.

- Il trattamento con moxifloxacin   deve essere interrotto qualora, durante il trattamento, si manifestino segni o sintomi che possono essere associati ad aritmia cardiaca, accompagnati o meno da alterazioni elettrocardiografiche. La moxifloxacin   deve essere usata con cautela nei pazienti con ogni condizione che predisponga alle aritmie cardiache (ad es. l'ischemia acuta del miocardio), poich   questi pazienti possono presentare un rischio pi   elevato di aritmie ventricolari (compresa la torsione di punta) e di arresto cardiaco. Vedere anche paragrafi 4.3 e 4.5.

La moxifloxacin   deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono farmaci in grado di ridurre i livelli di potassio. Vedere anche paragrafo 4.3.

La moxifloxacin   deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono farmaci in grado di indurre bradicardia clinicamente significativa. Vedere anche paragrafo 4.3.

- Le donne e le persone anziane possono essere più sensibili agli effetti dei farmaci che prolungano il QTc come la moxifloxacin e richiedono pertanto particolare cautela.
- La moxifloxacin soluzione per infusione è esclusivamente per somministrazione endovenosa. Dev'essere evitata la somministrazione endarteriosa, in quanto gli studi preclinici hanno dimostrato infiammazione del tessuto peri-arterioso in seguito ad infusione per questa via.
  - Per i fluorochinoloni, compresa la moxifloxacin, sono state segnalate reazioni allergiche e di ipersensibilità dopo la prima somministrazione. Le reazioni anafilattiche possono progredire fino allo shock, che può mettere il paziente in pericolo di vita, anche in seguito alla prima somministrazione. In questi casi si deve interrompere la terapia con moxifloxacin ed istituire un adeguato trattamento (ad es. il trattamento dello shock).
  - Con la moxifloxacin, sono stati segnalati casi di epatite fulminante, potenzialmente esitanti in insufficienza epatica (compresi casi fatali) (vedere paragrafo 4.8). Si deve raccomandare ai pazienti di contattare il medico prima di proseguire il trattamento, qualora compaiano segni e sintomi di epatopatia fulminante, quali astenia a rapida evoluzione associata ad ittero, urine scure, diatesi emorragica o encefalopatia epatica. Qualora vi siano indicazioni di disfunzione epatica si devono eseguire prove/indagini di funzionalità epatica.
  - Con la moxifloxacin, sono stati riportati casi di reazioni cutanee bollose, quali la sindrome di Stevens-Johnson o la necrolisi epidermica tossica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere invitati a rivolgersi immediatamente al medico prima di continuare il trattamento, in caso di comparsa di reazioni cutanee e/o mucose.
  - È noto che i chinoloni possono provocare convulsioni. Il prodotto deve essere usato con cautela nei pazienti con disturbi del SNC che possono predisporre alle convulsioni o abbassare la soglia convulsiva.
  - Con l'uso di antibiotici ad ampio spettro, compresa la moxifloxacin, sono stati segnalati casi di diarrea e colite associate ad antibiotici (AAD e AAC), compresa la colite pseudomembranosa e la diarrea associata a *Clostridium difficile*, la cui gravità può variare dalla diarrea lieve alla colite fatale. Pertanto, è importante che questa diagnosi venga presa in considerazione nei pazienti che sviluppino grave diarrea durante o dopo l'uso di moxifloxacin. Qualora si sospetti, o venga confermata, una diarrea o una colite associata ad antibiotici (AAD e AAC), il trattamento in corso con agenti antibatterici, compresa la moxifloxacin, dev'essere interrotto e devono essere instaurate immediatamente misure terapeutiche adeguate. Inoltre, si devono intraprendere opportune misure di controllo dell'infezione, per ridurre il rischio di trasmissione. I farmaci che inibiscono la peristalsi sono controindicati nei pazienti che sviluppano grave diarrea.
  - I pazienti anziani con disturbi renali devono usare con cautela la moxifloxacin qualora non siano in grado di mantenere un adeguato apporto idrico, poiché la disidratazione può accrescere il rischio d'insufficienza renale.
  - La moxifloxacin dev'essere usata con cautela nei pazienti con miastenia grave, perché si può verificare una esacerbazione dei sintomi.
  - In corso di terapia con chinoloni, compresa la moxifloxacin, possono verificarsi infiammazione e rottura dei tendini, in particolare nei pazienti anziani e in quelli in trattamento concomitante con corticosteroidi. Al primo segno di dolore o infiammazione i pazienti devono interrompere il trattamento con moxifloxacin e mettere a riposo l'arto o gli arti interessati.
  - I pazienti con anamnesi familiare di, o affetti da, deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, possono andare incontro a reazioni emolitiche se trattati con chinoloni. Pertanto, la moxifloxacin deve essere usata con cautela in questi pazienti.
  - Se si constata un indebolimento della vista o qualsiasi altro effetto a carico degli occhi, deve essere consultato immediatamente un oculista.
  - I chinoloni hanno mostrato di provocare reazioni di fotosensibilità nei pazienti. Tuttavia, dagli studi è emerso che la moxifloxacin presenta un rischio inferiore di indurre fotosensibilità. Nonostante ciò, si deve consigliare ai pazienti di evitare, durante il trattamento con moxifloxacin, sia l'esposizione ai raggi UV che quella intensa e/o prolungata alla luce solare.
  - L'efficacia clinica della moxifloxacin nel trattamento di infezioni da ustioni gravi, fasciti, ascessi maggiori ed infezioni di piede diabetico con osteomielite non è stata dimostrata.
  - Questo medicinale contiene 787 mg (circa 34 mmol) di sodio per dose. È necessario tenerne conto nei pazienti che richiedono un apporto di sodio controllato.

- La terapia con moxifloxacina può interferire con gli esami colturali per *Mycobacterium* spp. per soppressione della crescita micobatterica, dando luogo a risultati falsi negativi.
- La moxifloxacina non è raccomandata per il trattamento di infezioni sostenute da MRSA. In caso di infezione da MRSA sospetta o confermata, deve essere iniziato il trattamento con un antibatterico appropriato (vedere paragrafo 5.1).

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

##### Interazioni con medicinali

Non è possibile escludere un effetto additivo sull'intervallo QT da parte della moxifloxacina e di altri medicinali in grado di prolungare l'intervallo QTc. Questo effetto può determinare un incremento del rischio di aritmie ventricolari, compresa la torsione di punta. Pertanto, la co-somministrazione della moxifloxacina con i seguenti medicinali è controindicata (vedere anche paragrafo 4.3):

- antiaritmici di classe IA (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- neurolettici (ad es. fenotiazine, pimozide, sertindolo, aloperidolo, sultopride)
- antidepressivi triciclici
- alcuni antimicrobici (sparfloxacina, eritromicina e.v., pentamidina, antimalarici, in particolare alofantrina)
- alcuni antistaminici (terfenadina, astemizolo, mizolastina)
- altri (cisapride, vincamina e.v., bepridile, difemanile).

La moxifloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono farmaci in grado di ridurre i livelli di potassio o in grado di indurre bradicardia clinicamente significativa.

Dopo somministrazione ripetuta in volontari sani, la moxifloxacina ha provocato un incremento della  $C_{max}$  della digossina pari a circa il 30%, senza influenzarne l'AUC o le concentrazioni di valle. Non è necessaria alcuna precauzione per l'impiego con digossina.

Negli studi condotti in volontari diabetici, la somministrazione concomitante di moxifloxacina per via orale e glibenclamide ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di picco della glibenclamide del 21% circa. L'associazione di glibenclamide e moxifloxacina può teoricamente dare luogo a lieve e transitoria iperglicemia. Tuttavia, le modificazioni osservate nella farmacocinetica della glibenclamide non hanno determinato modificazioni dei parametri farmacodinamici (glicemia, insulinemia). Pertanto non si è osservata un'interazione clinicamente rilevante tra moxifloxacina e glibenclamide.

##### Alterazioni dell'INR

Sono stati segnalati numerosi casi d'incremento dell'attività degli anticoagulanti orali in pazienti che ricevevano agenti antibatterici, in particolare fluorochinoloni, macrolidi, tetracicline, cotrimoxazolo ed alcune cefalosporine. Lo stato infettivo ed infiammatorio, nonché l'età e le condizioni generali del paziente, sembrano costituire dei fattori di rischio. In tali circostanze risulta difficile valutare se il disordine dell'INR (rapporto standardizzato internazionale) sia stato provocato dall'infezione o dal trattamento. Una misura precauzionale è rappresentata da un monitoraggio più frequente dell'INR. Se necessario, il dosaggio dell'anticoagulante orale deve essere opportunamente adattato.

Gli studi clinici non hanno dimostrato interazioni in seguito a somministrazione concomitante di moxifloxacina con: ranitidina, probenecid, contraccettivi orali, supplementi di calcio, morfina per via parenterale, teofillina o itraconazolo.

Ciò è supportato dai risultati degli studi *in vitro* con enzimi del citocromo P-450 umani, alla luce dei quali un'interazione metabolica mediata dagli enzimi del citocromo P-450 appare improbabile.

##### Interazione con il cibo

La moxifloxacina non dà luogo a interazioni clinicamente rilevanti con il cibo, compresi latte e derivati.

## 4.6 Gravidanza e allattamento

### Gravidanza

La sicurezza della moxifloxacina in gravidanza non è stata valutata nell'uomo. Gli studi animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. In considerazione del rischio, riscontrato in condizioni sperimentali, di danno da parte dei fluorochinoloni alla cartilagine delle articolazioni portanti degli animali in accrescimento e delle lesioni articolari reversibili descritte in bambini esposti ad alcuni chinoloni, la moxifloxacina non deve essere usata durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

### Allattamento

Non sono disponibili dati nelle donne che allattano. I dati preclinici indicano che piccole quantità di moxifloxacina sono secrete nel latte. In assenza di dati nell'uomo, ed in considerazione del rischio, riscontrato in condizioni sperimentali, di danno da parte dei fluorochinoloni alla cartilagine delle articolazioni portanti degli animali in accrescimento, durante la terapia con moxifloxacina è controindicato l'allattamento.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti della moxifloxacina sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia i fluorochinoloni, compresa la moxifloxacina, possono provocare una compromissione della capacità del paziente di guidare o azionare macchinari, a causa delle reazioni a carico del SNC (ad es. capogiro, vedere paragrafo 4.8) o perdita di coscienza acuta e di breve durata (sincope, vedere paragrafo 4.8). Deve essere consigliato ai pazienti di osservare le loro reazioni alla moxifloxacina prima di guidare o azionare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

Nella seguente tabella sono riportate le reazioni avverse osservate nel corso delle sperimentazioni cliniche con la moxifloxacina, somministrata per via endovenosa od orale alla dose di 400 mg al giorno, classificate per frequenza.

Con l'eccezione della nausea e della diarrea, tutte le reazioni avverse sono state osservate con frequenze inferiori al 3%.

| <b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>   | <b>Comune<br/>da <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math></b>             | <b>Non Comune<br/>da <math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math></b>                                                                                    | <b>Raro<br/>da <math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math></b> | <b>Molto Raro<br/><math>&lt; 1/10.000</math></b>          |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Infezioni ed infestazioni</b>              | Superinfezioni da batteri resistenti o funghi, come la candidosi orale e vaginale |                                                                                                                                                                 |                                                                           |                                                           |
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b> |                                                                                   | Anemia<br>Leucopenia/e<br>Neutropenia<br>Trombocitopenia<br>Trombocitemia<br>Eosinofilia ematica<br>Prolungamento del tempo di protrombina / incremento del INR |                                                                           | Incremento del livello di protrombina / riduzione del INR |



| <b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>        | <b>Comune<br/>da <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math></b> | <b>Non Comune<br/>da <math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math></b>                                                                                                                                      | <b>Raro<br/>da <math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math></b>                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Molto Raro<br/><math>&lt; 1/10.000</math></b>                                                           |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>            |                                                                       | Reazione allergica (vedere paragrafo 4.4)                                                                                                                                                                         | Anafilassi, compreso lo shock in casi molto rari pericoloso per la vita (vedere paragrafo 4.4)<br>Edema allergico / angioedema (compreso l'edema laringeo, potenzialmente pericoloso per la vita, vedere paragrafo 4.4)                                                                                                                                |                                                                                                            |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> |                                                                       | Iperlipemia                                                                                                                                                                                                       | Iperglicemia<br>Iperuricemia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                            |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                       |                                                                       | Reazioni ansiose<br>Iperattività psicomotoria / agitazione                                                                                                                                                        | Labilità emotiva<br>Depressione (che in casi molto rari può evolvere a comportamenti di tipo autolesionistico)<br>Allucinazione                                                                                                                                                                                                                        | Depersonalizzazione<br>Reazioni psicotiche (che possono evolvere a comportamenti di tipo autolesionistico) |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>               | Cefalea<br>Capogiro                                                   | Parestesia e<br>Disestesia<br>Disturbi del gusto (compresa, in casi molto rari, l'ageusia)<br>Confusione e disorientamento<br>Disturbi del sonno (prevalentemente insonnia)<br>Tremore<br>Vertigine<br>Sonnolenza | Ipoestesia<br>Disturbi dell'olfatto (compresa l'anosmia)<br>Alterazione dell'attività onirica<br>Alterazione della coordinazione (compresi i disturbi della deambulazione, specialmente dovuti a capogiro o vertigine)<br>Convulsioni compreso il grande male (vedere paragrafo 4.4)<br>Disturbi dell'attenzione<br>Disturbi del linguaggio<br>Amnesia | Iperestesia                                                                                                |

| <b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>              | <b>Comune<br/>da <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math></b>          | <b>Non Comune<br/>da <math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math></b>                                                                                                                        | <b>Raro<br/>da <math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math></b>                                                                                                     | <b>Molto Raro<br/><math>&lt; 1/10.000</math></b>                                                                                 |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Patologie dell'occhio</b>                             |                                                                                | Disturbi visivi, compresa la diplopia e la visione offuscata (specialmente in corso di reazioni a carico del SNC, vedere paragrafo 4.4)                                                             |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                  |
| <b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>           |                                                                                |                                                                                                                                                                                                     | Tinnito                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                  |
| <b>Patologie cardiache e vascolari</b>                   | Prolungamento del tratto QT in pazienti con ipokaliemia (vedere paragrafo 4.4) | Prolungamento del tratto QT (vedere paragrafo 4.4)<br>Palpitazioni<br>Tachicardia<br>Fibrillazione atriale<br>Angina pectoris<br>Vasodilatazione                                                    | Tachiaritmie ventricolari<br>Sincope (cioè perdita di coscienza acuta e di breve durata)<br>Ipertensione<br>Ipotensione                                                       | Aritmie aspecifiche<br>Torsione di punta (vedere paragrafo 4.4)<br>Arresto cardiaco (vedere paragrafo 4.4)                       |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> |                                                                                | Dispnea (comprese condizioni asmatiche)                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                  |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                       | Nausea<br>Vomito<br>Dolori gastrointestinali e addominali<br>Diarrea           | Anoressia<br>Costipazione<br>Dispepsia<br>Flatulenza<br>Gastrite<br>Incremento dell'amilasi                                                                                                         | Disfagia<br>Stomatite<br>Colite da antibiotici (compresa la colite pseudomembranosa, in casi molto rari associata a complicanze pericolose per la vita, vedere paragrafo 4.4) |                                                                                                                                  |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                            | Incremento delle transaminasi                                                  | Riduzione della funzionalità epatica (compreso l'incremento della LDH)<br>Incremento della bilirubina<br>Incremento della gamma-glutamyl-transferasi<br>Incremento della fosfatasi alcalina ematica | Ittero<br>Epatite (prevalentemente colestatica)                                                                                                                               | Epatite fulminante, che può esitare in insufficienza epatica pericolosa per la vita (compresi casi fatali, vedere paragrafo 4.4) |

| <b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>                                     | <b>Comune<br/>da <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math></b> | <b>Non Comune<br/>da <math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math></b>                                                                                                                                   | <b>Raro<br/>da <math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math></b>                                                               | <b>Molto Raro<br/><math>&lt; 1/10.000</math></b>                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |                                                                       | Prurito<br>Eruzione cutanea<br>Orticaria<br>Secchezza della cute                                                                                                                                               |                                                                                                                                         | Reazioni cutanee bollose, come la sindrome di Stevens-Johnson o la necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolose per la vita, vedere paragrafo 4.4) |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        |                                                                       | Artralgia<br>Mialgia                                                                                                                                                                                           | Tendinite (vedere paragrafo 4.4)<br>Crampi muscolari<br>Spasmi muscolari                                                                | Rottura di tendine (vedere paragrafo 4.4)<br>Artrite<br>Rigidità muscolare<br>Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)             |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>                                              |                                                                       | Disidratazione                                                                                                                                                                                                 | Ridotta funzionalità renale (compreso l'incremento dell'azoto ureico e della creatinina)<br>Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4) |                                                                                                                                                               |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> | Reazioni nella sede d'iniezione e d'infusione                         | Sensazione d'indisposizione (prevalentemente astenia o fatica)<br>Condizioni dolorose (compresi dolore lombare, toracico, pelvico ed alle estremità)<br>Sudorazione<br>Trombo(flebite) nella sede di iniezione | Edema                                                                                                                                   |                                                                                                                                                               |

I seguenti effetti indesiderati rientrano in una categoria di frequenza superiore nei sottogruppi di pazienti che hanno ricevuto una terapia endovenosa, seguita o meno da terapia orale:

Comune: Incremento della gamma-glutamyl-transferasi

Non comune: Tachiaritmie ventricolari, ipotensione, edema, colite da antibiotici (compresa la colite pseudomembranosa, in casi molto rari associata a complicanze pericolose per la vita, vedere paragrafo 4.4), convulsioni compreso il grande male (vedere paragrafo 4.4), allucinazioni, ridotta funzionalità renale (compreso l'incremento dell'azoto ureico e della creatinina), insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)

Casi molto rari dei seguenti effetti indesiderati, che non si può escludere possano verificarsi anche durante il trattamento con moxifloxacin, sono stati segnalati con altri fluorochinoloni: calo transitorio della vista, ipernatremia, ipercalcemia, emolisi, rhabdmiolisi, reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono raccomandate contromisure specifiche in caso di sovradosaggio accidentale. Si deve istituire una terapia generale sintomatica. La somministrazione concomitante di carbone con una dose di 400 mg di moxifloxacin orale o endovenosa riduce la biodisponibilità sistemica del farmaco rispettivamente di oltre l'80% o il 20%. L'impiego di carbone in fase precoce di assorbimento può essere utile per impedire un eccessivo incremento nell'esposizione sistemica alla moxifloxacin nei casi di sovradosaggio orale.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici chinolonici, fluorochinoloni, codice ATC J01MA 14.

##### Meccanismo d'azione

La moxifloxacin inibisce le topoisomerasi batteriche di tipo II (DNA girasi e topoisomerasi IV), necessarie per la replicazione, trascrizione e riparazione del DNA batterico.

##### PK/PD

I fluorochinoloni presentano una batteriocidia dipendente dalla concentrazione. Gli studi farmacodinamici con i fluorochinoloni nei modelli di infezione nell'animale e gli studi nell'uomo indicano che l'efficacia è determinata principalmente dal rapporto  $AUC_{24}/MIC$ .

##### Meccanismo di resistenza

La resistenza ai fluorochinoloni può essere il risultato di mutazioni nella DNA girasi e nella topoisomerasi IV. Altri meccanismi possono consistere nell'iperespressione di pompe di efflusso, nell'impermeabilità e nella protezione della DNA girasi mediata dalle proteine. È prevedibile che si verifichi resistenza crociata tra la moxifloxacin e gli altri fluorochinoloni. L'attività della moxifloxacin non è influenzata dai meccanismi di resistenza specifici per gli antibatterici di altre classi.

##### “Breakpoint”

“Breakpoint” di sensibilità clinici EUCAST, in termini di MIC, per la moxifloxacin (31.01. 2006):

| <b>Microrganismo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Sensibile</b> | <b>Resistente</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|
| <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> Gruppi 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          |
| “Breakpoint” non correlati alla specie*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ≤ 0,5 mg/l       | > 1 mg/l          |
| * I “breakpoint” non correlati alla specie sono stati determinati principalmente sulla base di dati farmacocinetici/farmacodinamici e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC per specifiche specie. Devono essere usati solo per specie cui non sia stato assegnato un “breakpoint” specie-specifico e non per specie nelle quali non siano ancora stati stabiliti criteri interpretativi (anaerobi Gram-negativi). |                  |                   |

### Sensibilità microbiologica

La prevalenza di resistenza acquisita, per specie selezionate, può variare sia nelle diverse aree geografiche che nel tempo. Pertanto si devono conoscere i dati locali di resistenza, in particolare per il trattamento di infezioni gravi. Se necessario, si deve ricorrere al parere di un esperto laddove la prevalenza locale di resistenza sia tale da rendere discutibile l'utilità del farmaco, per lo meno in certi tipi di infezioni.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Specie comunemente sensibili</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u><br><i>Staphylococcus aureus</i> * <sup>+</sup><br><i>Streptococcus agalactiae</i> (Gruppo B)<br><i>Streptococcus gruppo milleri</i> * ( <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> e <i>S. intermedius</i> )<br><i>Streptococcus pneumoniae</i> *<br><i>Streptococcus pyogenes</i> * (Gruppo A)                                                                                                             |
| <u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u><br><i>Haemophilus influenzae</i> *<br><i>Klebsiella pneumoniae</i> * <sup>#</sup><br><i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <u>Microrganismi anaerobi</u><br><i>Prevotella</i> spp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <u>“Altri” microrganismi</u><br><i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> *<br><i>Coxiella burnetii</i><br><i>Legionella pneumophila</i><br><i>Mycoplasma pneumoniae</i> *                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u><br><i>Enterococcus faecalis</i> *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u><br><i>Enterobacter cloacae</i> *<br><i>Escherichia coli</i> * <sup>#</sup><br><i>Klebsiella oxytoca</i><br><i>Proteus mirabilis</i> *                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <u>Microrganismi anaerobi</u><br><i>Bacteroides fragilis</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Microrganismi intrinsecamente resistenti</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u><br><i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| * L'attività è stata dimostrata in modo soddisfacente negli studi clinici.<br><sup>+</sup> Lo <i>S. aureus</i> meticillino-resistente ha un'elevata probabilità di resistenza ai fluorochinoloni. Per lo <i>S. aureus</i> meticillino-resistente è stato riportato un tasso di resistenza alla moxifloxacina > 50%.<br><sup>#</sup> I ceppi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) sono generalmente resistenti anche ai fluorochinoloni. |

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento e biodisponibilità

Dopo un'infusione endovenosa singola di 400 mg della durata di 1 ora, sono state osservate concentrazioni plasmatiche di picco pari a 4,1 mg/l al termine dell'infusione. Queste concentrazioni sono mediamente superiori di circa il 26% rispetto a quelle osservate dopo somministrazione orale (3,1 mg/ml). Il valore dell'AUC di circa 39 mg·h/l dopo somministrazione e.v. è solo lievemente superiore a quello osservato dopo somministrazione orale (35 mg·h/l), coerentemente con la biodisponibilità assoluta, approssimativamente pari al 91%.

Non c'è necessità di aggiustamento della dose di moxifloxacina endovenosa in relazione all'età o al sesso del paziente.

La farmacocinetica è lineare nell'intervallo fra 50 e 1200 mg in dose singola orale, fino a 600 mg in dose singola endovenosa e fino a 600 mg una volta al giorno per 10 giorni.

#### Distribuzione

La moxifloxacin si distribuisce rapidamente negli spazi extravascolari. Il volume di distribuzione allo stato stazionario ( $V_{ss}$ ) è pari a circa 2 l/kg. Gli esperimenti *in vitro* ed *ex vivo* hanno dimostrato un legame proteico di circa il 40-42% indipendentemente dalla concentrazione del farmaco. La moxifloxacin si lega soprattutto all'albumina sierica.

Concentrazioni massime di 5,4 mg/kg e 20,7 mg/l (media geometrica) sono state raggiunte 2,2 ore dopo una dose orale, rispettivamente nella mucosa bronchiale e nel fluido di rivestimento epiteliale. La corrispondente concentrazione di picco nei macrofagi alveolari era di 56,7 mg/kg. Nel fluido di bolla (essudato cutaneo) sono state osservate concentrazioni di 1,75 mg/l 10 ore dopo la somministrazione endovenosa. Nel fluido interstiziale i profili concentrazione/tempo del farmaco libero erano simili a quelli del plasma, con concentrazioni di picco del farmaco libero di 1,0 mg/l (media geometrica) dopo 1,8 ore da una dose endovenosa.

#### Metabolismo

La moxifloxacin va incontro a biotrasformazione di fase II e viene escreta per via renale (circa il 40%) e biliare/fecale (circa il 60%) sia come farmaco immodificato che in forma di un solfo-composto (M1) e di un glucuronide (M2). M1 ed M2 sono gli unici metaboliti importanti nell'uomo, ed entrambi sono microbiologicamente inattivi.

Negli studi clinici di Fase I e negli studi *in vitro* non sono state osservate interazioni farmacocinetiche di tipo metabolico con farmaci soggetti a biotrasformazione di fase I dipendente dal citocromo P-450. Non c'è indicazione di un metabolismo ossidativo.

#### Eliminazione

La moxifloxacin viene eliminata dal plasma con un'emivita terminale media di circa 12 ore. La clearance corporea totale media apparente dopo una dose di 400 mg è compresa tra 179 e 246 ml/min. In seguito a un'infusione di 400 mg circa il 22% del farmaco immodificato è stato recuperato dalle urine e circa il 26% dalle feci. Complessivamente (tra farmaco immodificato e metaboliti), dopo somministrazione endovenosa, è stato recuperato circa il 98% della dose. La clearance renale è di circa 24 - 53 ml/min, suggerendo un parziale riassorbimento tubulare del farmaco dai reni. La somministrazione concomitante di moxifloxacin e ranitidina o probenecid non modifica la clearance renale del farmaco immodificato.

Le caratteristiche farmacocinetiche della moxifloxacin non sono significativamente diverse nei pazienti con alterazione della funzionalità renale (fino ad una clearance della creatinina  $> 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Al decrescere della funzionalità renale, le concentrazioni del metabolita M2 (glucuronide) aumentano fino ad un fattore di 2,5 (con una clearance della creatinina  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Sulla base degli studi farmacocinetici condotti fino ad oggi nei pazienti con insufficienza epatica (Child Pugh A, B) non è possibile stabilire se vi siano differenze rispetto ai volontari sani. La compromissione della funzionalità epatica era associata ad una più elevata esposizione ad M1 nel plasma, mentre l'esposizione al farmaco immodificato era paragonabile a quella osservata nei volontari sani. Non si ha sufficiente esperienza nell'impiego clinico della moxifloxacin in pazienti con ridotta funzionalità epatica.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi convenzionali a dosi ripetute, la moxifloxacin ha mostrato tossicit  ematologia ed epatica nei roditori e nei non roditori. Nelle scimmie sono stati osservati effetti tossici a carico del SNC. Questi effetti si sono manifestati dopo somministrazione di alte dosi di moxifloxacin o dopo trattamento prolungato.

Nel cane, dosi orali elevate ( $\geq 60$  mg/kg), che davano luogo a concentrazioni plasmatiche  $\geq 20$  mg/l, hanno provocato alterazioni nell'elettroretinogramma e, in casi isolati, atrofia della retina.

Dopo somministrazione endovenosa, i reperti indicativi di tossicit  sistemica erano pi  pronunciati quando la moxifloxacin veniva somministrata per iniezione in bolo (45 mg/kg), mentre non si manifestavano quando la moxifloxacin (40 mg/kg) veniva somministrata per infusione lenta della durata di 50 minuti.

Dopo iniezione endoarteriosa, sono state osservate alterazioni di tipo infiammatorio a carico del tessuto peri-arterioso. Pertanto, la somministrazione endoarteriosa deve essere evitata.

La moxifloxacin   risultata genotossica nei test *in vitro* che utilizzano batteri o cellule di mammifero. Nei test *in vivo*, non si sono avute prove di genotossicit , nonostante il fatto che siano state impiegate dosi di moxifloxacin molto alte. La moxifloxacin non   risultata cancerogena in uno studio di iniziazione-promozione nel ratto.

*In vitro*, la moxifloxacin ha mostrato di influenzare l'elettrofisiologia cardiaca in modo tale da poter provocare, anche se ad alte concentrazioni, un prolungamento dell'intervallo QT.

Dopo somministrazione endovenosa di moxifloxacin al cane (30 mg/kg infusi in 15, 30 o 60 minuti), l'entit  del prolungamento QT   risultata chiaramente dipendente dalla velocit  d'infusione, nel senso che quanto pi  breve era la durata dell'infusione tanto pi  pronunciato era il prolungamento dell'intervallo QT. Non si   osservato alcun prolungamento dell'intervallo QT, quando una dose di 30 mg/kg   stata infusa in 60 minuti.

Gli studi sulla riproduzione eseguiti nel ratto, nel coniglio e nella scimmia indicano che si verifica un passaggio di moxifloxacin attraverso la placenta. Gli studi nel ratto (p.o. ed e.v.) e nella scimmia (p.o.) non hanno fornito prove di teratogenicit  o di compromissione della fertilit  in seguito alla somministrazione di moxifloxacin. Nei feti di coniglio, si   osservato un modesto aumento di incidenza di malformazioni vertebrali e costali, ma solo a un dosaggio (20 mg/kg e.v.) che era associato a grave tossicit  materna. Si   riscontrato un aumento nell'incidenza di aborti nella scimmia e nel coniglio, a concentrazioni plasmatiche corrispondenti a quelle terapeutiche nell'uomo.

  noto che i chinoloni, compresa la moxifloxacin, inducono lesioni nella cartilagine delle articolazioni sinoviali maggiori negli animali in accrescimento.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

Sodio idrossido (per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

## **6.2 Incompatibilità**

Le seguenti soluzioni per infusione sono incompatibili con la moxifloxacin soluzione per infusione:

Soluzioni di sodio cloruro 10% e 20%

Soluzioni di sodio bicarbonato 4,2% e 8,4%

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

## **6.3 Periodo di validità**

Sacca di poliolefina: 3 anni

Flacone di vetro: 5 anni

Il prodotto dev'essere usato immediatamente dopo l'apertura e/o la diluizione.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non refrigerare o congelare.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Sacche di poliolefina con raccordo di polipropilene, sigillate in un involucro di alluminio. Confezione da 250 ml disponibile in astucci di cartone da 5 e 12 sacche.

Flaconi di vetro incolore (tipo 2) con tappo di gomma clorobutilica. Il flacone da 250 ml è disponibile in confezioni da 1 e 5 flaconi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Questo prodotto è esclusivamente monouso. L'eventuale soluzione non utilizzata dev'essere eliminata. Le seguenti soluzioni per infusione sono risultate compatibili con la moxifloxacin 400 mg soluzione per infusione:

acqua per preparazioni iniettabili, sodio cloruro 0,9%, sodio cloruro 1 molare, glucosio 5%/10%/40%, xilitolo 20%, soluzione di Ringer, soluzione di sodio lattato composto (soluzione di Hartmann, soluzione di Ringer lattato).

La moxifloxacin soluzione per infusione non dev'essere infusa insieme con altri farmaci.

Non utilizzare in presenza di particelle visibili o se la soluzione è torbida.

In caso di conservazione del prodotto a basse temperature si può verificare precipitazione del soluto il quale si ridissolverà a temperatura ambiente. Pertanto si raccomanda di non conservare la soluzione per infusione in frigorifero.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome e Indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]



**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

[Completare con i dati nazionali]

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## **ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**CARTONE PER CONFEZIONE UNITARIA ED ETICHETTA – FLACONE DI VETRO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Octegra e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 400 mg/250 ml soluzione per infusione  
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]  
Moxifloxacin

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 flacone da 250 ml contiene 400 mg di moxifloxacin (come cloridrato).  
1 ml contiene 1,6 mg di moxifloxacin come cloridrato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene sodio cloruro, acido cloridrico (per la regolazione del pH), sodio idrossido (per la regolazione del pH), acqua per preparazioni iniettabili.  
Contenuto di sodio: 34 mmol/250 ml

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

1 flacone da 250 ml di soluzione per infusione  
Elemento di confezione multipla

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso endovenoso.  
**Infondere a velocità costante in 60 minuti.**  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Flacone monouso.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Usare immediatamente dopo l'apertura e/o la diluizione.

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE</b> |
|--------------------------------------------------------|

Non refrigerare o congelare.

|                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Eliminare l'eventuale soluzione non utilizzata.

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

[Completare con i dati nazionali]

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. NUMERO DI LOTTO</b> |
|----------------------------|

Lotto

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b> |
|---------------------------------------------|

[Completare con i dati nazionali]

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b> |
|---------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b> |
|------------------------------------|

Giustificazione per non apporre il Braille accettata Octegra

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **CONFEZIONAMENTO SECONDARIO PER CONFEZIONE MULTIPLA – FLACONE DI VETRO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Octegra e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 400 mg/250 ml soluzione per infusione  
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]  
Moxifloxacin

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 flacone da 250 ml contiene 400 mg di moxifloxacin (come cloridrato).  
1 ml contiene 1,6 mg di moxifloxacin come cloridrato.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene sodio cloruro, acido cloridrico (per la regolazione del pH), sodio idrossido (per la regolazione del pH), acqua per preparazioni iniettabili.  
Contenuto di sodio: 34 mmol/250 ml

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

5 flaconi da 250 ml di soluzione per infusione  
Confezione multipla

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso endovenoso.  
**Infondere a velocità costante in 60 minuti.**  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Flacone monouso.

#### **6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Usare immediatamente dopo l'apertura e/o la diluizione.

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE</b> |
|--------------------------------------------------------|

Non refrigerare o congelare.

|                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Eliminare l'eventuale soluzione non utilizzata.

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

[Completare con i dati nazionali]

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. NUMERO DI LOTTO</b> |
|----------------------------|

Lotto

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b> |
|---------------------------------------------|

[Completare con i dati nazionali]

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b> |
|---------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b> |
|------------------------------------|

Giustificazione per non apporre il Braille accettata Octegra

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**INVOLUCRO E SACCA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Octegra e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 400 mg/250 ml soluzione per infusione  
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]  
Moxifloxacin

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 sacca da 250 ml contiene 400 mg di moxifloxacin (come cloridrato).  
1 ml contiene 1,6 mg di moxifloxacin come cloridrato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene sodio cloruro, acido cloridrico (per la regolazione del pH), sodio idrossido (per la regolazione del pH), acqua per preparazioni iniettabili.  
Contenuto di sodio: 34 mmol/250 ml

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

1 sacca da 250 ml di soluzione per infusione

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso endovenoso.  
**Infondere a velocità costante in 60 minuti.**  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Flacone monouso.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Usare immediatamente dopo l'apertura e/o la diluizione.

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE</b> |
|--------------------------------------------------------|

Non refrigerare o congelare.

|                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Eliminare l'eventuale soluzione non utilizzata.

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

[Completare con i dati nazionali]

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. NUMERO DI LOTTO</b> |
|----------------------------|

Lotto

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b> |
|---------------------------------------------|

[Completare con i dati nazionali]

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b> |
|---------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b> |
|------------------------------------|

Giustificazione per non apporre il Braille accettata Octegra



## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### CARTONE PER INVOLUCRO - SACCA

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Octegra e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 400 mg/250 ml soluzione per infusione  
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]  
Moxifloxacin

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 sacca da 250 ml contiene 400 mg di moxifloxacin (come cloridrato).  
1 ml contiene 1,6 mg di moxifloxacin come cloridrato.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio cloruro, acido cloridrico (per la regolazione del pH), sodio idrossido (per la regolazione del pH), acqua per preparazioni iniettabili.  
Contenuto di sodio: 34 mmol/250 ml

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 sacche da 250 ml di soluzione per infusione  
12 sacche da 250 ml di soluzione per infusione

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.  
**Infondere a velocità costante in 60 minuti.**  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Flacone monouso.

#### 6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.  
Usare immediatamente dopo l'apertura e/o la diluizione.

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE</b> |
|--------------------------------------------------------|

Non refrigerare o congelare.

|                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Eliminare l'eventuale soluzione non utilizzata.

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

[Completare con i dati nazionali]

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. NUMERO DI LOTTO</b> |
|----------------------------|

Lotto

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b> |
|---------------------------------------------|

[Completare con i dati nazionali]

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b> |
|---------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b> |
|------------------------------------|

Giustificazione per non apporre il Braille accettata Octegra

## **FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Octegra e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 400 mg/250 ml soluzione per infusione

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Principio attivo: Moxifloxacin

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi. Non riutilizzi questo medicinale senza prescrizione medica, neppure per curare una malattia simile.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

[Completare con i dati nazionali]

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Octegra e a che cosa serve
2. Prima di usare Octegra
3. Come usare Octegra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Octegra
6. Altre informazioni

### **1. CHE COS'È OCTEGRA E A CHE COSA SERVE**

OctegraOctegra contiene come principio attivo la moxifloxacin, che fa parte di un gruppo di antibiotici chiamati fluorochinoloni. Octegra agisce uccidendo i batteri che provocano le infezioni, se queste sono causate da batteri sensibili alla moxifloxacin.

Octegra si usa negli adulti per trattare le seguenti infezioni batteriche:

- Infezione dei polmoni (polmonite) contratta al di fuori dell'ospedale
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli

### **2. PRIMA DI USARE OCTEGRA**

Contatti il medico se ha il dubbio di appartenere ad uno dei gruppi di pazienti descritti sotto.

#### **Non usi Octegra**

- Se è allergico (ipersensibile) al principio attivo moxifloxacin, a qualsiasi altro antibiotico chinolonico o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6. *Altre informazioni*) di Octegra.
- Se è in gravidanza o allatta al seno.
- Se è un bambino o un adolescente in fase di crescita.
- Se ha precedenti di malattia o disturbo dei tendini in relazione ad un trattamento con antibiotici chinolonici (vedere paragrafi *Faccia attenzione con ...* e 4. *Possibili effetti indesiderati*).
- Se ha dalla nascita, o ha avuto, qualsiasi condizione che comporti anomalie all'elettrocardiogramma (ECG, registrazione elettrica del cuore).
- Se ha uno squilibrio dei sali nel sangue, soprattutto basse concentrazioni di potassio nel sangue (ipokaliemia), che non sono corrette dal trattamento.
- Se ha una frequenza cardiaca molto bassa (bradicardia).

- Se ha il cuore debole (insufficienza cardiaca).
- Se ha precedenti di anomalie del ritmo cardiaco (aritmie).
- Se sta prendendo altri medicinali che provocano alterazioni dell'ECG (elettrocardiogramma) (vedere paragrafo *Assunzione di Octegra con altri medicinali*).
- OctegraSe ha una grave malattia al fegato o gli enzimi epatici (transaminasi) aumentati di oltre 5 volte il limite superiore della norma.

### **Faccia particolare attenzione con Octegra**

#### **Prima di usare Octegra per la prima volta**

- Octegra può modificare temporaneamente l'ECG (elettrocardiogramma) ed è possibile che, in casi molto rari, si manifestino alterazioni del ritmo cardiaco pericolose per la vita. Le donne e le persone anziane possono essere più sensibili alle alterazioni dell'ECG. Se ha un ridotto apporto di sangue al cuore, consulti il medico prima che le venga somministrato Octegra, poiché questa condizione può aumentare il rischio di alterazioni del ritmo cardiaco.
- Se sta prendendo medicinali che riducono i livelli di potassio nel sangue, consulti il medico prima di usare Octegra, poiché questo può aumentare il rischio di alterazioni del ritmo cardiaco.
- Se avverte palpitazioni o un battito cardiaco irregolare durante il periodo di trattamento, interrompa l'assunzione di Octegra e informi immediatamente il medico.
- Se soffre di epilessia o di una condizione che la rende soggetto alle convulsioni, informi il medico prima di prendere Octegra.
- Se soffre di miastenia grave, l'assunzione di Octegra può peggiorare i sintomi della malattia. Se pensa di esserne affetto, si rivolga immediatamente al medico.
- Se lei, o qualcuno della sua famiglia, soffre di deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (una rara malattia ereditaria), informi il medico, che le indicherà se Octegra è adatto a lei.

#### **Mentre usa Octegra**

- Il rischio di anomalie cardiache può aumentare con la dose e con la velocità di infusione in vena.
- Octegra dev'essere somministrato esclusivamente per via endovenosa (nella vena) e non in un'arteria.
- C'è una remota possibilità che si manifesti una grave ed improvvisa reazione allergica (una reazione anafilattica/shock anafilattico) anche alla prima dose, con sintomi che possono comprendere costrizione toracica, sensazione di capogiro, nausea o mancamento, capogiro in posizione eretta. In tale evenienza, interrompa immediatamente il trattamento con Octegra soluzione per infusione.
- Octegra può provocare una grave infiammazione del fegato a rapida evoluzione, che può portare ad insufficienza epatica pericolosa per la sopravvivenza (compresi casi fatali, vedere paragrafo 4. *Possibili effetti indesiderati*). Contatti il medico prima di proseguire il trattamento se accusa malessere improvviso o nota ingiallimento del bianco degli occhi, urine scure, prurito, tendenza al sanguinamento o disturbi del pensiero o dell'attenzione.
- In caso di reazione cutanea, formazione di vescicole e/o desquamazione della pelle e/o di reazioni mucose (vedere paragrafo 4. *Possibili effetti indesiderati*), si rivolga immediatamente al medico prima di continuare il trattamento.
- Durante o dopo l'assunzione di antibiotici, compreso Octegra, può manifestarsi diarrea. Se si aggrava o persiste, o se nota sangue o muco nelle feci, deve interrompere immediatamente l'assunzione di Octegra e consultare il medico. In questa situazione non deve prendere medicine che bloccano o riducono i movimenti intestinali.
- Se è anziano e soffre di problemi ai reni, cerchi di assumere una sufficiente quantità di liquidi, perché la disidratazione può aumentare il rischio d'insufficienza renale.
- Occasionalmente Octegra può causare dolore e infiammazione dei tendini, particolarmente se è anziano o se è in trattamento con corticosteroidi. Al primo segno di dolore o infiammazione, interrompa l'assunzione di Octegra, metta a riposo l'arto interessato e consulti immediatamente il medico.
- Se nota un indebolimento della vista o se ha qualsiasi altro disturbo agli occhi durante il trattamento con Octegra, consulti immediatamente un oculista.

- Gli antibiotici chinolonici possono rendere la pelle più sensibile alla luce solare o UV. Eviti l'esposizione prolungata alla luce solare, la luce solare intensa e non faccia uso di lettini abbronzanti o di lampade UV durante il trattamento con Octegra.
- L'esperienza sull'uso di Octegra sequenziale (endovenoso/orale) per il trattamento dell'infezione dei polmoni (polmonite) contratta al di fuori dell'ospedale è limitata.
- L'efficacia di Octegra nel trattamento di ustioni gravi, infezioni dei tessuti profondi, ulcere purulente importanti (ascessi) ed infezioni di piede diabetico con osteomielite (infezione del midollo osseo) non è stata dimostrata.

### **Uso di Octegra con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Per quanto riguarda Octegra sappia che:

- Se sta prendendo altri medicinali che agiscono sul cuore durante il trattamento con Octegra c'è un rischio maggiore di alterazioni del ritmo cardiaco. Perciò non prenda i seguenti medicinali durante il trattamento con Octegra: medicinali che appartengono al gruppo degli antiaritmici (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide, amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), neurolettici (ad es. fenotiazine, pimozide, sertindolo, aloperidolo, sultopride), antidepressivi tricielici, alcuni antimicrobici (ad es. sparfloxacin, eritromicina endovenosa, pentamidina, antimalarici, in particolare alofantrina), alcuni antistaminici (ad es. terfenadina, astemizolo, mizolastina) ed altri medicinali (ad es. cisapride, vincamina endovenosa, bepridile, difemanile).
- È necessaria particolare cautela se sta prendendo altri medicinali che possono ridurre i livelli di potassio nel sangue o rallentare il ritmo cardiaco, perché questi possono anche aumentare il rischio di gravi alterazioni del ritmo cardiaco durante l'assunzione di Octegra.
- Se sta prendendo anticoagulanti orali (ad es. warfarin), può darsi che il medico debba controllarle frequentemente il tempo di coagulazione del sangue.

### **Uso di Octegra con cibi e bevande**

L'effetto di Octegra non è influenzato dal cibo, compresi latte, latticini e formaggi.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in gravidanza o sta allattando al seno non prenda Octegra.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Octegra può provocare capogiro o senso di stordimento o brevi perdite di coscienza. Se le fa questo effetto, non guidi né azioni macchinari.

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Octegra**

Questo medicinale contiene 787mg (circa 34mmol) di sodio per dose. Se segue una dieta iposodica informi immediatamente il medico.

## **3. COME USARE OCTEGRA**

Octegra le verrà sempre somministrato da un medico o da un operatore sanitario.

La dose abituale per gli adulti è un flacone **una sacca** una volta al giorno.

Octegra è per uso endovenoso. Il medico deve assicurare che l'infusione avvenga a velocità costante per una durata di 60 minuti.

Non è necessario adattare la dose nei pazienti anziani, nei pazienti con basso peso corporeo o nei pazienti con problemi renali.

Il medico deciderà in merito alla durata del suo trattamento con Octegra. In alcuni casi il medico potrà iniziare il trattamento con Octegra soluzione per infusione e successivamente continuare con Octegra compresse.

La durata del trattamento dipende dal tipo d'infezione e dalla sua risposta al trattamento. Tuttavia la durata d'impiego raccomandata è:

- Infezione dei polmoni (polmonite) contratta al di fuori dell'ospedale 7 - 14 giorni

La maggior parte dei pazienti con polmonite è passata al trattamento orale con Octegra compresse entro 4 giorni.

- Infezioni della pelle e dei tessuti molli 7 - 21 giorni

Per i pazienti con infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli la durata media del trattamento endovenoso è stata di circa 6 giorni, con una durata media complessiva (infusione seguita dalle compresse) di 13 giorni.

È importante che completi il ciclo di trattamento, anche se comincia a sentirsi meglio dopo pochi giorni. Se smette di prendere questo medicinale troppo presto, la sua infezione potrebbe non essere completamente guarita, potrebbe avere una ricaduta o la sua condizione potrebbe peggiorare e potrebbe anche creare una resistenza batterica all'antibiotico.

Non deve superare né la dose né la durata di trattamento raccomandate (vedere paragrafo 2. *Prima di prendere Octegra ...*, *Faccia attenzione con ...* ).

#### **Se riceve più Octegra Octegradi quanto deve**

Se teme che le sia stata somministrata una quantità eccessiva di Octegra, contatti immediatamente il medico.

#### **Se salta una dose di Octegra**

Se teme di avere saltato una dose di Octegra, contatti immediatamente il medico.

#### **Se interrompe il trattamento con Octegra**

Se il trattamento con questo medicinale viene interrotto troppo presto, la sua infezione potrebbe non essere completamente guarita. Consulti il medico se desidera interrompere il trattamento con Octegra soluzione per infusione o Octegra compresse prima della fine del ciclo di trattamento

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Octegra può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Durante il trattamento con Octegra sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati. La frequenza dei possibili effetti indesiderati elencati sotto è definita secondo le seguenti convenzioni:

|               |                                                                      |
|---------------|----------------------------------------------------------------------|
| Molto comune: | può interessare più di 1 utilizzatore su 10                          |
| Comune:       | può interessare da 1 a 10 utilizzatori su 100                        |
| Non comune:   | può interessare da 1 a 10 utilizzatori su 1.000                      |
| Raro:         | può interessare da 1 a 10 utilizzatori su 10.000                     |
| Molto raro:   | può interessare meno di 1 utilizzatore su 10.000                     |
| Non noto:     | la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili |

#### **Infezioni**

Comune: infezioni causate da batteri resistenti o da funghi, ad es. infezioni orali e vaginali da Candida

### **Sangue e Sistema Linfatico**

- Non comune: diminuzione dei globuli rossi nel sangue, diminuzione dei globuli bianchi nel sangue, diminuzione di un tipo particolare di globuli bianchi (neutrofili), diminuzione o aumento di speciali cellule necessarie per la coagulazione del sangue, aumento di globuli bianchi specializzati (eosinofili), diminuzione della coagulazione del sangue
- Molto raro: aumento della coagulazione del sangue

### **Reazioni Allergiche**

- Non comune: reazione allergica
- Raro: grave ed improvvisa reazione allergica generalizzata, compreso, in casi molto rari, shock pericoloso per la sopravvivenza (ad es. difficoltà di respiro, caduta della pressione del sangue, polso accelerato), gonfiore (compreso il gonfiore a livello delle vie respiratorie, potenzialmente pericoloso per la sopravvivenza)

### **Alterazioni dei Risultati degli Esami di Laboratorio**

- Non comune: aumento dei lipidi (grassi) nel sangue
- Raro: aumento dello zucchero nel sangue, aumento dell'acido urico nel sangue

### **Manifestazioni Psichiatriche**

- Non comune: ansia, irrequietezza/agitazione
- Raro: instabilità emotiva, depressione (che in casi molto rari può portare a comportamenti di tipo autolesionistico), allucinazioni
- Molto raro: sensazione di dissociazione (di non essere se stessi), infermità mentale (che può portare a comportamenti di tipo autolesionistico)

### **Sistema Nervoso**

- Comune: mal di testa, capogiro
- Non comune: formicolio e/o intorpidimento, alterazioni del gusto (in casi molto rari perdita del gusto), confusione e disorientamento, disturbi del sonno (soprattutto insonnia), tremore, sensazione di capogiro (sensazione di girare o di cadere), sonnolenza
- Raro: diminuzione della sensibilità tattile, alterazioni dell'olfatto (compresa la perdita dell'olfatto), sogni disturbati, disturbi dell'equilibrio e scarsa coordinazione (dovuta a capogiro), convulsioni, difficoltà di concentrazione, disturbi del linguaggio, perdita di memoria parziale o totale
- Molto raro: aumento della sensibilità tattile

### **Occhio**

- Non comune: disturbi visivi, compresa la diplopia (visione doppia) e la visione offuscata

### **Orecchio**

- Raro: suono/rumore nelle orecchie

### **Apparato Cardiovascolare**

- Comune: alterazione definita dell'attività elettrica del cuore (ECG) in pazienti con diminuzione del potassio nel sangue
- Non comune: alterazione definita dell'attività elettrica del cuore (ECG), palpitazioni, battito cardiaco irregolare e veloce, gravi anomalie del ritmo cardiaco, angina pectoris, vampate
- Raro: ritmo cardiaco accelerato, mancamento, pressione del sangue alta, pressione del sangue bassa
- Molto raro: anomalia aspecifica del ritmo cardiaco, battito cardiaco irregolare (torsione di punta), cessazione del battito cardiaco (vedere paragrafo 2. *Prima di prendere Octegra ...*)

### **Apparato Respiratorio**

- Non comune: difficoltà di respiro, comprese le condizioni asmatiche



## **Apparato Gastrointestinale**

- Comune: nausea, vomito, mal di stomaco e dolore addominale, diarrea
- Non comune: perdita dell'appetito, meteorismo e stitichezza, disturbi di stomaco (indigestione, bruciori di stomaco), infiammazione dello stomaco, aumento di un particolare enzima digestivo nel sangue (amilasi)
- Raro: difficoltà di deglutizione, infiammazione della bocca, grave diarrea contenente sangue e/o muco (colite da antibiotici, compresa la colite pseudomembranosa), che in circostanze molto rare può dar luogo a complicazioni pericolose per la sopravvivenza

## **Fegato**

- Comune: aumento di un particolare enzima del fegato nel sangue (transaminasi)
- Non comune: compromissione della funzionalità del fegato (compreso l'aumento di un particolare enzima del fegato nel sangue (LDH)), aumento della bilirubina nel sangue, aumento di un particolare enzima del fegato nel sangue (gamma-GT e/o fosfatasi alcalina)
- Raro: itterizia (ingiallimento del bianco degli occhi o della pelle), infiammazione del fegato
- Molto raro: infiammazione fulminante del fegato, che può evolvere ad insufficienza epatica pericolosa per la sopravvivenza (compresi casi fatali)

## **Pelle**

- Non comune: prurito, eruzione cutanea, orticaria, secchezza della cute
- Molto raro: alterazioni della pelle e delle mucose (vescicole dolorose in bocca / nel naso o sul pene / nella vagina), potenzialmente pericolosa per la sopravvivenza (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica)

## **Apparato Muscolare e Articolare**

- Non comune: dolore articolare, dolore muscolare
- Raro: dolore e rigonfiamento dei tendini (tendinite), crampi muscolari, spasmi muscolari
- Molto raro: rottura di tendine, infiammazione delle articolazioni, rigidità muscolare, peggioramento dei sintomi di miastenia grave

## **Rene**

- Non comune: disidratazione
- Raro: compromissione della funzionalità renale (compreso l'aumento di parametri di laboratorio indicatori della funzionalità renale, come l'urea e la creatinina), insufficienza renale

## **Effetti Indesiderati Generali**

- Non comune: sensazione d'indisposizione (prevalentemente debolezza o stanchezza), dolori, come ad es. dolore lombare, dolore toracico, dolore pelvico, dolore alle estremità, sudorazione
- Raro: gonfiore (di mani, piedi, caviglie, labbra, bocca, gola)

## **Sede di Infusione**

- Comune: dolore o infiammazione nelle sede d'iniezione
- Non comune: infiammazione di una vena

I seguenti sintomi sono stati osservati più frequentemente nei pazienti trattati per via endovenosa:

- Comune: aumento di un particolare enzima del fegato nel sangue (gamma-GT)
- Non comune: ritmo cardiaco accelerato, pressione del sangue bassa, gonfiore (di mani, piedi, caviglie, labbra, bocca, gola), grave diarrea contenente sangue e/o muco (colite da antibiotici, compresa la colite pseudomembranosa), che in circostanze molto rare può dar luogo a complicazioni pericolose per la sopravvivenza, convulsioni, allucinazioni, compromissione della funzionalità renale (compreso l'aumento di parametri di laboratorio indici della funzionalità renale, come l'urea e la creatinina), insufficienza renale

Inoltre, casi molto rari dei seguenti effetti indesiderati, che non si può escludere possano verificarsi anche durante il trattamento con Octegra, sono stati segnalati con altri antibiotici chinolonici: calo transitorio della vista, aumento dei livelli di sodio nel sangue, aumento dei livelli di calcio nel sangue, aumento della distruzione dei globuli rossi del sangue, reazioni muscolari con lesione delle cellule muscolari, aumento della sensibilità della pelle alla luce solare o UV.

Se ha l'impressione di soffrire di un effetto indesiderato, specialmente se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi immediatamente il medico o il farmacista, per ottenerne il parere prima di prendere la dose successiva.

## **5. COME CONSERVARE OCTEGRA**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Octegra dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta del flacone della sacca e sul cartone.

Non refrigerare o congelare.

Usare immediatamente dopo l'apertura e/o la diluizione.

Questo prodotto è esclusivamente monouso. L'eventuale soluzione non utilizzata dev'essere eliminata. In caso di conservazione del prodotto a basse temperature si può verificare precipitazione del soluto il quale si ridissolverà a temperatura ambiente.

Non utilizzare in presenza di particelle visibili o se la soluzione è torbida.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene Octegra**

- Il principio attivo è moxifloxacina. Ogni flacone sacca contiene 400mg di moxifloxacina (come cloridrato). 1 ml contiene 1,6 mg di moxifloxacina (come cloridrato).
- Gli eccipienti sono sodio cloruro, acido cloridrico (per la regolazione del pH), sodio idrossido (per la regolazione del pH) e acqua per preparazioni iniettabili

### **Descrizione dell'aspetto di Octegra e contenuto della confezione**

Octegra è una soluzione per infusione limpida, di colore giallo.

Octegra è confezionato in astucci di cartone contenenti un flacone di vetro da 250 ml con tappo di gomma clorobutilica. Confezioni da 1 e 5 flaconi.

Octegra è confezionato in astucci di cartone contenenti sacche di poliolefina da 250 ml con raccordo di polipropilene, sigillate in un involucro di alluminio. Confezioni da 5 e 12 sacche.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

[Completare con i dati nazionali]

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

**Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:**

|              |         |
|--------------|---------|
| Austria:     | Octegra |
| Belgio:      | Proflox |
| Francia:     | Octegra |
| Germania:    | Octegra |
| Grecia:      | Octegra |
| Lussemburgo: | Proflox |
| Paesi Bassi: | Octegra |
| Portogallo:  | Proflox |

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta nel {MM/AAAA}**

[Completare con i dati nazionali]

---

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici o operatori sanitari:

Octegra può essere somministrato mediante tubo a T insieme con le seguenti soluzioni:  
acqua per preparazioni iniettabili, sodio cloruro 0,9%, sodio cloruro 1 molare, glucosio 5%/10%/40%,  
xilitolo 20%, soluzione di Ringer, soluzione di sodio lattato composto (soluzione di Hartmann,  
soluzione di Ringer lattato).

Octegra non dev'essere infuso insieme con altri farmaci.

Le seguenti soluzioni per infusione sono risultate incompatibili con Octegra soluzione per infusione:

Soluzioni di sodio cloruro 10% e 20%

Soluzioni di sodio bicarbonato 4,2% e 8,4%