

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA(LE) FARMACEUTICĂ(E),
CONCENTRAȚIA(IILE), CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE A(ALE)
MEDICAMENTULUI (ELOR), SOLICITANTUL(ȚII) / DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI
DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>	<u>Conținutul (concentratia)</u>
Austria	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Germania		Octegra 400 mg - Infusionslösung	400 mg	Soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă	400 mg / 250 ml
Belgia	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Germania		Proflox	400 mg	Soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă	400 mg / 250 ml
Franța		Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Germania	Octegra 400 mg / 250 ml, solution pour perfusion	400 mg	Soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă	400 mg / 250 ml
Germania	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Germania		Octegra 400 mg / 250 ml Infusionslösung	400 mg	Soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă	400 mg / 250 ml
Grecia	Elpen Pharmaceutical Co, Inc 95, Marathonos Avenue 190-09 Pikermi Grecia		Octegra	400 mg	Soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă	400 mg / 250 ml
Luxemburg	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Germania		Proflox	400 mg	Soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă	400 mg / 250 ml
Olanda	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Germania		Octegra 400 mg/250 ml Soluție perfuzabilă	400 mg	Soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă	400 mg / 250 ml
Portugalia		Bialfar - Produtos Farmacêuticos S.A. À Av. da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalia	Proflox	400 mg	Soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă	400 mg / 250 ml

ANEXA II

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU AVIZUL FAVORABIL ȘI
MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII
ȘI PROSPECTULUI, PREZENTATE DE EMEA**

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE A OCTEGRA ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (A SE VEDEA ANEXA I)

Clorhidratul de moxifloxacină este un agent antibacterian din clasa fluorochinolone. Prima prezentare a moxifloxacinei intravenoase pentru pneumonia dobândită în comunitate, în 2002, a cuprins date referitoare la 550 de subiecți tratați cu moxifloxacină în cadrul a două studii clinice controlate, care au fost ulterior completate cu date referitoare la 942 de subiecți din cadrul a cinci alte studii privind pneumonia dobândită în comunitate. Planul de dezvoltare clinică pentru infecții cutanate și ale structurii cutanate complicate a constatat în două studii controlate care au reprezentat baza pentru aprobare. Moxifloxacina intravenoasă pentru pneumonia dobândită în comunitate a fost aprobată prin procedura de recunoaștere reciprocă în două etape succesive, în 2002 și în 2004. Moxifloxacina intravenoasă pentru infecții cutanate și ale structurii cutanate complicate a fost aprobată în 2005 în toate țările în care fusese deja aprobată formula intravenoasă pentru utilizare în cazul pneumoniei dobândite în comunitate. Nu s-a ajuns la un consens în ziua 60 a sesizării CMD(h) și, prin urmare, procedura a fost înaintată CHMP. Principala preocupare a fost necesitatea calificării suplimentare a condițiilor de utilizare. S-a considerat că pentru indicațiile pentru pneumonia dobândită în comunitate și pentru infecții cutanate și ale țesuturilor moi complicate trebuie aplicate aceleași restricții ca cele deja adoptate de către CHMP pentru moxifloxacina orală pentru tratarea pneumoniei dobândite în comunitate. Moxifloxacina administrată intravenos este aproape întotdeauna urmată de tratamentul pe cale orală și astfel restricția referitoare la utilizarea moxifloxacinei orale trebuie să se reflecte în RCP pentru produsul intravenos. CHMP a adoptat o listă de întrebări adresate solicitantului.

Tratamentul infecțiilor cutanate și ale structurii cutanate complicate

Solicitantul a discutat eficacitatea și siguranța moxifloxacinei secvențiale intravenoase/orale în tratamentul infecțiilor cutanate și ale structurii cutanate complicate și a concluzionat că non-inferioritatea a fost demonstrată și că datele provenind din studiile clinice și de siguranță post-comercializare nu dovedesc că pacienții tratați cu moxifloxacină sunt expuși unui risc mai ridicat de morbiditate, inclusiv morbiditate cardiacă și hepatică, decât pacienții cărora li se administrează antibiotice comparatoare. CHMP a analizat răspunsul solicitantului, însă a concluzionat că datele indică faptul că moxifloxacina probabil nu este la fel de eficace ca tratamentul comparativ. În plus, CI 95% mai scăzut din cadrul analizelor primare a depășit sau s-a situat la limita de -10%, ceea ce sprijină opinia potrivit căreia moxifloxacina intravenoasă/orală nu este un tratament optim pentru infecțiile cutanate și ale structurii cutanate complicate. Rezultatele în funcție de patogen nu au arătat nicio diferență potențial alarmantă între tratamente. Cu toate acestea, s-a sugerat că moxifloxacina poate să nu fie la fel de eficace împotriva organismelor anaerobe, afirmație care poate fi corelată cu activitatea in vitro inconstantă împotriva speciilor anaerobe. Cel mai important aspect este acela că ratele de răspuns ale tratamentelor în cazul infecțiilor stafilococice au fost comparabile, la fel ca și răspunsurile în privința numărului relativ scăzut de infecții streptococice din grupa A. În ansamblu, CHMP consideră că datele privind eficacitatea moxifloxacinei intravenoase/orale nu sunt impresionate, iar acest aspect trebuie analizat în raport cu profilul de siguranță discutat mai jos. CHMP consideră că raportul beneficii/riscuri pentru moxifloxacina intravenoasă/orală în tratamentul infecțiilor cutanate și ale structurii cutanate complicate este favorabil numai dacă indicația de utilizare este calificată.

Solicitantul a prezentat rezultatele provenind din cele două studii, concluzionând că răspunsurile bacteriologice la moxifloxacină vin în sprijinul răspunsurilor clinice și că ratele eradicării bacteriologice pentru moxifloxacină indică o concordanță corespunzătoare între cele două studii. Totuși, CHMP și-a menținut poziția, declarând că răspunsurile clinice și bacteriologice duc la concluzia că moxifloxacina intravenoasă/orală nu este unul dintre tratamentele optime pentru infecțiile cutanate și ale structurii cutanate complicate.

Solicitantul a discutat prezentarea referitoare la siguranță pentru moxifloxacina intravenoasă/orală în general și în mod specific în cazul infecțiilor cutanate și ale structurii cutanate complicate și a analizat datele privind incidența reacțiilor hepatice din cadrul studiilor clinice privind administrarea secvențială intravenoasă/orală (în general și pentru infecțiile cutanate și ale structurii cutanate complicate), afirmând că nu există nicio diferență în privința incidenței generale a evenimentelor adverse hepatice

și a reacțiilor adverse la medicament între moxifloxacină și medicamentele comparatoare. Analiza cumulativă a raportărilor ADR spontane de „posibile afecțiuni hepatice grave legate de medicament” în ceea ce privește tratamentul intravenos sau tratamentul secvențial intravenos/oral a sugerat că evenimentele hepatice grave induse de moxifloxacină sunt foarte rare, imprevizibile și idiosincratice și că raportul beneficii/riscuri nu s-a modificat în cazul moxifloxacinei intravenoase. A fost prezentată o analiză a siguranței cardiace în cadrul studiilor clinice privind administrarea secvențială intravenoasă/orală (în general și pentru infecțiile cutanate și ale structurii cutanate complicate), împreună cu o prezentare a incidenței evenimentelor adverse apărute în urma tratamentului relevante ca surrogat pentru aritmie. Solicitantul a discutat apoi analiza cumulativă a raportărilor ADR spontane privind „prelungirea QT/QT_c” și „torsada vârfurilor” pentru administrare intravenoasă și pentru tratamentul secvențial intravenos/oral”. Solicitantul a concluzionat că nu există diferențe între moxifloxacină și comparator atunci când se compară numărul și frecvența raportărilor privind posibilele afecțiuni hepatice induse de medicament. Frecvența evenimentelor cardiace adverse a fost comparabilă, iar studiile observaționale și analiza post-comercializare a evenimentelor adverse spontane nu dovedesc că moxifloxacina intravenoasă/orală este asociată cu un risc semnificativ mai mare de dezvoltare a unor evenimente adverse hepatice sau cardiace în comparație cu tratamentul standard. Solicitantul a acceptat ca infecțiile cutanate și ale structurii cutanate complicate să facă obiectul unei restricții de tratament de linia a doua, împreună cu o atenționare privind MRSA la punctul 4.4. A fost adoptată următoarea atenționare:

„Infecții cutanate și ale structurii cutanate complicate numai atunci când se consideră inadecvată utilizarea unor agenți antibacterieni care sunt recomandați în mod obișnuit pentru tratamentul inițial al acestei infecții (a se vedea punctul 4.4)”

Tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate

CHMP a formulat un aviz potrivit căruia utilizarea moxifloxacinei intravenoase pentru tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate trebuie calificată prin aceeași formulare ca indicația referitoare la infecțiile cutanate și ale structurii cutanate complicate. CHMP a cerut solicitantului să discute în detaliu acest aspect. Solicitantul a discutat în detaliu avantajele moxifloxacinei pentru tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate care necesită inițial un tratament intravenos, furnizând date provenind din studii clinice cu privire la eficacitatea moxifloxacinei intravenoase/orale, studii privind siguranța hepatică în administrarea secvențială intravenoasă/orală și siguranța cardiacă în cazul administrării intravenoase/orale. Solicitantul a concluzionat că moxifloxacina a sporit activitatea împotriva tulpinilor de *S. pneumoniae* sensibile și rezistente la penicilină/macrolide, acționează împotriva patogenilor asociați pneumoniei atipice și este în mod constant eficientă în cazul pacienților spitalizați care necesită un tratament inițial intravenos. De asemenea, solicitantul a afirmat că există din ce în ce mai multe dovezi potrivit cărora moxifloxacina are cel mai adecvat profil farmacocinetic/farmacodinamic pentru evitarea selecției rezistenței dintre fluorochinolonele respiratorii disponibile în prezent în Europa. Au fost prezentate în total 6 studii privind administrarea intravenoasă/orală în cazul pneumoniei dobândite în comunitate, însă punerea în comun a datelor provenind din studii a fost considerată inadecvată și, în general, datele au sugerat că moxifloxacina ar putea să nu fie la fel de eficientă ca o schemă comparativă de tratament foarte eficientă. Deoarece nu au existat motive clare pentru respingerea unei indicații pentru pneumonia dobândită în comunitate, CHMP a considerat că datele mai puțin impresionate trebuie analizate în raport cu preocupările legate de siguranță. CHMP consideră că toate datele referitoare la siguranță în legătură cu utilizarea moxifloxacinei (administrare intravenoasă și orală și administrare intravenoasă/orală) trebuie luate în considerare împreună atunci când se evaluează raportul general beneficii/riscuri și, prin urmare, profilul de siguranță descris pentru administrarea orală se aplică administrării intravenoase, adăugându-se în mod suplimentar probabilitatea ca diferențele din perspectiva farmacocinetică și a caracteristicilor pacientului și infecției în cazul celor care necesită un tratament inițial intravenos să ducă la sporirea oricăror riscuri asociate cu administrarea sistemică. CHMP a considerat că efectele moxifloxacinei asupra QT_c indică o corelație între concentrația plasmatică și QT_c. Datele colectate în timpul primelor două studii privind pneumonia dobândită în comunitate arată că este mai probabil ca pacienții să prezinte o creștere semnificativă a QT_c în cazul moxifloxacinei intravenoase. Analiza valorilor QT_c separate a demonstrat un risc semnificativ mai mare în privința moxifloxacinei în cazul datelor din studiile privind pneumonia dobândită în comunitate cu date ECG. Comorbiditățile potențiale nu schimbă faptul că administrarea intravenoasă prezintă un risc mai mare în raport cu

comparatorii, inclusiv în studiul asupra pacienților în vârstă. CHMP a recunoscut că un medicament care prelungește QTc nu înseamnă în mod necesar un risc mai mare de ADR cardiace, inclusiv aritmii. Cu toate acestea, în lumina datelor privind ADR și siguranța cardiacă furnizate de către solicitant, au existat diferențe între cele două grupe de tratament în ceea ce privește incidența evenimentelor adverse clinice care ar putea fi considerate surrogate ale prelungirii QTc, deoarece în grupa moxifloxacină s-a constatat o incidență mai mare a tahicardiei ventriculare și a stopului cardiac. În plus, datele post-comercializare arată că apar reacții adverse grave asociate cu prelungirea QTc. Datele post-comercializare arată că pacienților li s-a administrat moxifloxacină în pofida contraindicațiilor și atenționărilor din RCP și, prin urmare, sporirea stricteții acestor precauții din RCP probabil nu va determina o schimbare majoră de comportament. Faptul că metabolismul moxifloxacină este considerabil a determinat preocupări referitoare la potențialul hepatotoxic al acesteia. Ratele raportării spontane sunt mai mari pentru tratamentul intravenos/secvențial decât pentru tratamentul oral, iar argumentul solicitantului potrivit căruia acest aspect se justifică prin contextul unei morbidități mai mari la populația tratată prin administrare secvențială în comparație cu pacienții tratați doar cu moxifloxacină orală poate fi parțial acceptat. Cu toate acestea, aceste date pot indica un risc efectiv mai mare de hepatotoxicitate pentru formula intravenoasă. În ceea ce privește riscul de reacții adverse hepatice la medicament asociate cu monofloxacină administrată intravenos/oral, contextul morbidității mai mari / monitorizarea clinică pot explica parțial ratele mai mari, însă este în continuare plauzibilă legătura acestui risc cu biodisponibilitatea mai mare a formulei intravenoase. Datele indică faptul că moxifloxacină prezintă un risc de hepatotoxicitate gravă cel puțin de două ori mai mare decât comparatorii, iar CHMP consideră constanța acestor estimări ale riscurilor ca un semnal puternic cu privire la un risc sporit de hepatotoxicitate, ceea ce vine în sprijinul indicației propuse privind neutilizarea ca tratament de primă linie. În concluzie, datele privind eficacitatea pentru moxifloxacină intravenoasă/orală în tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate și al infecțiilor cutanate și ale structurii cutanate complicate sunt considerate suficiente însă nu complet convingătoare și sugerează că moxifloxacină administrată intravenos/oral nu este un tratament optim pentru niciuna dintre aceste indicații. CHMP nu este de acord cu argumentul potrivit căruia raportul beneficii/riscuri este diferit pentru pacienții care necesită inițial un tratament intravenos, deoarece se poate afirma că acești pacienți sunt expuși în realitate unui risc mai mare de a prezenta ADR.

Solicitantul a prezentat un rezumat al monitorizării sensibilității speciilor relevante de bacterii la moxifloxacină printr-o analiză sistematică a literaturii de specialitate. Datele nu au arătat nicio nouă scădere a sensibilității la moxifloxacină, iar solicitantul a concluzionat că sensibilitățile în cazul speciilor relevante sunt reflectate corect la punctul 5.1 din RCP, fără tendințe sau modificări semnificative. Solicitantul a discutat, de asemenea, fezabilitatea supravegherii europene, propunând efectuarea unui plan de supraveghere anuală pentru colectarea de date MIC referitoare la moxifloxacină în țările europene. CHMP a considerat că analizele literaturii de specialitate nu au fost nici valabile nici utile. Orice studiu prospectiv de supraveghere trebuie să fie conceput cu foarte mare atenție, în așa fel încât datele colectate de la an la an să poată fi comparate cu un anumit grad de încredere, propunerea solicitantului neîndeplinind această cerință. Dacă orice astfel de date sunt necesare, solicitantul trebuie să lucreze cu proiectele deja stabilite, concepute în mod adecvat pentru colectarea de date fiabile în viitor.

Solicitantul a luat în discuție mulții factori care afectează intervalul QT și a afirmat că deși prelungirea intervalului QT_c este frecvent utilizată ca marker surrogat pentru riscul dezvoltării aritmiilor ventriculare precum torsada vârfurilor (TdP), nu există un consens cu privire la gradul de prelungire a QT care este considerat semnificativ din punct de vedere clinic. Relația dintre concentrațiile de moxifloxacină și modificarea intervalului QT_c a fost investigată în studii privind pneumonia dobândită în comunitate și infecțiile cutanate și ale structurii cutanate complicate, iar studiile clinice faza III au arătat rezultate similare pentru moxifloxacină și comparatorii. În cadrul studiilor clinice faza III-IV, ratele de evenimente adverse cardiace, evenimente adverse cardiace induse de medicamente și evenimente adverse cardiace grave au fost similare în cazul moxifloxacină și al comparatorului. Aceasta s-a aplicat la ratele generale de incidență în timpul tratamentului intravenos/oral și în timpul tratamentului inițial intravenos. Moxifloxacină intravenoasă nu a fost asociată cu o incidență crescută a evenimentelor care ar fi considerate surrogate pentru o aritmie legată de QT_c. Solicitantul a concluzionat că prelungirea QT_c observată în cazul moxifloxacină nu a însemnat un risc mai mare de apariție a unor reacții adverse cardiace clinice, inclusiv aritmii, în

comparație cu alți agenți. Solicitantul a propus introducerea unei secțiuni referitoare la intervalul QT_c la punctul 4.4, precum și a următoarei casete de atenționare la începutul punctului 4.4:

S-a demonstrat că moxifloxacină prelungește intervalul QT_c pe electrocardiogramă la anumiți pacienți. Amploarea prelungirii QT poate spori odată cu creșterea concentrațiilor plasmatiche, datorită perfuziei intravenoase rapide. Prin urmare, durata perfuziei nu trebuie să fie mai mică decât cele 60 de minute recomandate, iar doza intravenoasă de 400 mg o dată pe zi nu trebuie depășită. A se consulta punctele 4.3, 4.4 și 4.5.

Solicitantul consideră că RCP-ul propus conține în prezent atenționări adecvate privind grupele de pacienți expuși riscului și potențialele măsuri de precauție care trebuie analizate înainte de administrarea intravenoasă a moxifloxacinii. În ceea ce privește punctul 5.2 din RCP, solicitantul a fost de acord cu eliminarea criteriilor CLSI privind difuzia discului și pragul de absorbție MIC pentru bacterii aerobe, însă a reținut recomandările CLSI pentru anaerobe în RCP, deoarece nu au fost stabilite de către EUCAST praguri de absorbție MIC, motiv pentru care standardul CLSI este singurul standard de referință disponibil după care medicii se pot orienta. CHMP nu a fost de acord cu concluziile solicitantului, deși atenționarea din casetă a fost considerată adecvată. Textul propus pentru punctul 4.4 a fost scurtat în scopul clarificării.

Deoarece au mai rămas de clarificat mai multe aspecte, CHMP a adoptat o listă de chestiuni nesoluționate adresată solicitantului. Solicitantul a furnizat justificări suplimentare în sprijinul indicației în cazul pneumoniei dobândite în comunitate.

Eficacitatea în tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate

Solicitantul a considerat că moxifloxacină intravenoasă a prezentat non-inferioritate sau superioritate în șase studii controlate la care au participat peste 1 100 de pacienți tratați cu moxifloxacină. Moxifloxacină și-a demonstrat eficacitatea împotriva *S. pneumoniae* și împotriva patogenilor asociați cu pneumonia atipică, iar solicitantul a discutat, de asemenea, datele obținute de rețeaua de competență CAPNETZ. În cele din urmă, solicitantul a afirmat că potența și farmacocinetica superioară a moxifloxacinii evită selectarea culturilor microbiene de *S. pneumoniae* rezistente la chinolone. CHMP a observat că deși marjele prestabilite de non-inferioritate au fost îndeplinite, datele indică faptul că moxifloxacină intravenoasă nu a fost la fel de eficace ca cele mai eficace tratamente disponibile. În plus, comparațiile efectuate nu sunt considerate suficient de solide, iar punerea în comun a datelor este inadecvată din cauza varietății schemelor de tratament comparate și a populațiilor de pacienți tratați. În ceea ce privește patogenii asociați cu pneumonia atipică, datele trebuie interpretate cu precauție extremă. Prevalența rezistenței în rândul pneumococilor este foarte variată pe teritoriul Uniunii Europene și acest aspect se reflectă în diferite orientări referitoare la tratamente, inclusiv necesitatea utilizării unor doze mai mari de agenți betalactamici, a unui tratament combinat sau a utilizării fluorochinolonelor în anumite regiuni. Nu sunt disponibile date clinice care să demonstreze că moxifloxacină acționează împotriva pneumococilor care nu sunt sensibili la alte fluorochinolone ca urmare a rezistenței dobândite. Nici datele CAPNETZ, nici meta-analiza nu sprijină concluzia potrivit căreia moxifloxacină este mai eficientă decât alternativele. Estimările farmacocinetice/farmacodinamice ale probabilității relative a selectării levofloxacinii și a moxifloxacinii pentru rezistență sunt plauzibile din punct de vedere științific dar nu sunt complet validate din punct de vedere clinic. Tendințele descrise necesită ani de observare înainte de a se stabili o asocieră clară între utilizarea oricăruia dintre tiparele de fluorochinolone și de rezistență, inclusiv tiparele de mutație. Restricțiile propuse pentru indicație nu împiedică utilizarea moxifloxacinii pentru tratamentul inițial al pneumoniei dobândite în comunitate dacă aceasta este conformă cu orientările locale/regionale/naționale. În concluzie, CHMP acceptă că moxifloxacină poate fi indicată pentru tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate, însă trebuie să se reamintească faptul că principalele preocupări care au determinat sesizarea au fost siguranța și raportul beneficii-riscuri și, prin urmare, concluzia potrivit căreia moxifloxacină are o eficacitate acceptabilă trebuie plasată în context.

Siguranța în cazul tratamentului pneumoniei dobândite în comunitate

Solicitantul a reiterat că modificările QT_c observate nu înseamnă un risc mai mare de dezvoltare a unor reacții cardiace clinice. Nu s-au raportat situații de TdPs la peste 15 000 de pacienți în cadrul studiilor clinice și la peste 90 000 de pacienți în cadrul studiilor post-comercializare, iar frecvența reacțiilor

cardiace grave induse de tratament a fost similară celei observate în cazul comparatorului. Solicitantul a prezentat din nou date pentru studiile puse în comun referitoare la pneumonia dobândită în comunitate, afirmând că evenimentele adverse și reacțiile la medicament au fost ușor mai puțin frecvente la pacienții tratați cu moxifloxacină. Experimentele toxicologice nu au indicat ficatul ca o țintă principală pentru moxifloxacină și nu au fost identificați factori specifici de risc pentru evenimente hepatice grave. CHMP și-a menținut poziția anterioară deoarece nu au fost furnizate date noi. Simplele comparații între moxifloxacină și comparatorii puși în comun nu oferă informații de încredere din cauza varietății schemelor comparative de tratament utilizate. O evaluare anterioară a efectelor moxifloxacinei asupra QTc arată o corelație între concentrația plasmatică și QTc la subiecții sănătoși, iar creșterile QTc erau semnificativ mai mari la subiecții sănătoși în vârstă după moxifloxacină în comparație cu placebo. Probabilitatea ca pacienții să prezinte o creștere semnificativă a QTc în cazul moxifloxacinei intravenoase era mai mare decât în cazul moxifloxacinei orale. Datele ECG prezentate și analiza valorilor QTc separate a demonstrat un risc considerabil mai mare al moxifloxacinei în studiile cu date ECG. Toate evenimentele adverse care pot eventual să reflecte aritmii trebuie luate în considerare și, prin urmare, preocupările privind hepatotoxicitatea au fost reiterate. Din motive de siguranță și raport beneficii/riscuri, CHMP își menține poziția potrivit căreia ambele indicații de utilizare a moxifloxacinei intravenoase trebuie calificate cu aceeași formulare ca pentru indicația pentru infecțiile cutanate și ale structurii cutanate complicate.

Solicitantul a participat la o explicație orală în cadrul CHMP din mai 2009, în timpul căreia au fost reiterate argumentația solicitantului și datele depuse anterior în contextul răspunsurilor scrise. CHMP și-a menținut poziția anterioară. În plus, solicitantului i s-a cerut să se angajeze la modificarea RCP pentru comprimatele de moxifloxacină, pentru a alinia acest RCP la formula intravenoasă și să precizeze în mod clar că în cazul infecțiilor cutanate și ale structurii cutanate și al pneumoniei dobândite în comunitate de orice gravitate, comprimatele pot fi utilizate doar atunci când tratamentul intravenos a avut deja ca rezultat o îmbunătățire a stării pacientului, în așa fel încât o astfel de trecere la tratamentul pe cale orală să fie considerată adecvată. Textul care trebuie introdus a fost convenit de către CHMP și comunicat solicitantului.

În concluzie, CHMP a formulat un aviz potrivit căruia eficacitatea moxifloxacinei în cele două indicații revendicate nu este impresionantă. În mai multe cazuri, CI 95% mai mic în cazul diferențelor de tratament în studiile individuale s-a situat la limita cu inferioritatea numerică semnificativă a moxifloxacinei față de comparatorii. Nu există niciun avantaj care poate fi așteptat de la utilizarea moxifloxacinei în detrimentul fluorochinolonei aprobate în indicațiile revendicate, cu excepția ciprofloxacinei pentru pneumonia dobândită în comunitate (datorită activității scăzute inerente a ciprofloxacinei împotriva *S. pneumoniae*). În special, nu există date clinice care să vină în sprijinul afirmației că moxifloxacina poate rămâne activă din punct de vedere clinic împotriva organismelor care au dobândit o sensibilitate redusă la alte fluorochinolone. Deși există suficiente date care să sprijine o indicație de utilizare în cazul pneumoniei dobândite în comunitate, acestea sugerează că moxifloxacina poate să nu fie la fel de eficace ca alte scheme alternative de tratament.

MOTIVE PENTRU AVIZUL FAVORABIL ȘI MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI

În concluzie, CHMP a considerat că utilizarea moxifloxacinei intravenoase pentru tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate sau al infecțiilor cutanate și ale țesuturilor moi complicate trebuie calificată după cum urmează:

[Moxifloxacina] 400 mg soluție perfuzabilă este indicată pentru tratamentul:

- *Pneumoniei dobândite în comunitate*
- *Infecțiilor cutanate și ale structurii cutanate complicate*

Moxifloxacina trebuie utilizată numai atunci când utilizarea agenților antibacterieni care sunt recomandați în mod obișnuit pentru tratamentul inițial al acestor infecții este considerată inadecvată.

Trebuie să se acorde atenție orientărilor oficiale privind utilizarea adecvată a agenților antibacterieni.

S-a considerat că eficacitatea moxifloxacinei în cele două indicații propuse este adecvată.

Profilul de siguranță al moxifloxacinei orale se aplică, de asemenea, moxifloxacinei intravenoase și există preocupări speciale în legătură cu hepatotoxicitatea și reacțiile adverse care rezultă din efectele moxifloxacinei asupra conducerii cardiace. Riscurile pot fi chiar mai mari în cazul utilizării intravenoase, din cauza diferențelor farmacocinetice și a probabilității ca pacienții cu forme mai grave de pneumonie dobândită în comunitate și infecții cutanate și ale structurii cutanate complicate să prezinte o predispoziție mai mare pentru dezvoltarea anumitor reacții adverse.

Având în vedere aceste considerente, CHMP nu a susținut afirmația solicitantului potrivit căreia diferența din perspectiva raportului beneficii/riscuri între utilizarea orală și cea intravenoasă justifică o indicație necalificată pentru utilizarea moxifloxacinei intravenoase în tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate.

Întrucât

- eficacitatea moxifloxacinei intravenoase (urmată de administrare pe cale orală) în tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate și al infecțiilor cutanate și ale structurii cutanate complicate este stabilită, însă profilul de siguranță al moxifloxacinei intravenoase atunci când este utilizată în tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate sau al infecțiilor cutanate și ale structurii cutanate complicate ridică anumite probleme în ceea ce privește hepatotoxicitatea și efectele asupra conducerii cardiace,
- raportul beneficii/riscuri pentru utilizarea moxifloxacinei în tratamentul acestor infecții a fost considerat favorabil numai atunci când este considerată inadecvată utilizarea agenților antibacterieni care sunt recomandați de obicei pentru tratamentul inițial al acestor infecții,

CHMP a recomandat modificarea Rezumatului caracteristicilor produsului și acordarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt prevăzute în anexa III pentru Octegra și denumirile asociate (a se vedea anexa I).

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Notă: Acest Rezumat al caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul reprezintă versiunile valabile la momentul emiterii Deciziei Comisiei

După emiterea Deciziei Comisiei, autoritățile competente ale Statelor Membre, aflate în legătură cu Statul Membru de Referință, vor actualiza aceste informații despre medicament în funcție de solicitări. De aceea, acest Rezumat al caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul nu trebuie să reprezinte în mod necesar forma finală

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Octegra și numele asociate (vezi Anexa I) 400 mg /250 ml, soluție perfuzabilă
Vezi Anexa I – a se completa la nivel național

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon sau o pungă a 250 ml conține 400 mg moxifloxacină (sub formă de clorhidrat).
Un ml conține 1,6 mg moxifloxacină sub formă de clorhidrat de moxifloxacină.

Excipient: 250 ml soluție perfuzabilă conțin 34 mmol sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă
Soluție galbenă, transparentă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Octegra este indicat pentru tratamentul:

- pneumoniei dobândită în comunitate (PDC),
- infecțiilor complicate cutanate și ale țesutului subcutanat (ICCTS),

Moxifloxacină trebuie utilizată numai atunci când utilizarea altor medicamente antibacteriene, frecvent recomandate în tratamentul inițial al acestor infecții, este considerată inadecvată.

Trebuie luate în considerare ghidurile terapeutice în vigoare cu privire la utilizarea adecvată a antibioticelor.

4.2 Doze și mod de administrare

400 mg moxifloxacină administrată în perfuzie intravenoasă o dată pe zi.

Tratamentul intravenos inițial poate fi urmat de tratamentul cu comprimate filmate a 400 mg moxifloxacină, dacă este indicat din punct de vedere clinic.

În studii clinice, majoritatea pacienților au fost transferați la tratamentul oral în decurs de 4 zile (PDC) sau 6 zile (ICCTS). Durata totală recomandată pentru tratamentul intravenos și oral este de 7 – 14 zile pentru PDC și 7 – 21 de zile pentru ICCTS.

Insuficiența renală/hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă sau la pacienții dializați cronic, de exemplu: hemodializați sau cu dializă peritoneală ambulatorie continuă (vezi pct. 5.2).

Nu sunt suficiente date la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3).

Alte grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici și la pacienții subponderali.

Copii și adolescenți

Moxifloxacină este contraindicată la copii și adolescenți în perioada de creștere. Siguranța și eficacitatea administrării moxifloxacină la copii și adolescenți nu au fost stabilite (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă; **administrare intravenoasă în perfuzie cu viteză constantă timp de 60 minute** (vezi și pct. 4.4).

Dacă se recomandă, soluția perfuzabilă poate fi administrată printr-un tub în T, împreună cu soluțiile perfuzabile compatibile (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la moxifloxacină, la alte chinolone sau la oricare dintre excipienți;
- Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6);
- Copii și adolescenți;
- Pacienți cu antecedente de afecțiuni ale tendoanelor/tulburări determinate de administrarea chinolonei.

Atât în investigațiile non-clinice cât și la om, după expunerea la moxifloxacină, au fost observate modificări ale electrocardiogramei constând în prelungirea intervalului QT. Din motive de siguranță a administrării, moxifloxacină este contraindicată la pacienții cu:

- prelungire congenitală sau dobândită a intervalului QT;
- tulburări ale electroliților, în special hipokaliemie necorectată;
- bradicardie semnificativă clinic;
- insuficiență cardiacă semnificativă clinic cu fracție de ejeție a ventriculului stâng redusă;
- antecedente de aritmii simptomatice.

Moxifloxacină nu trebuie administrată concomitent cu alte medicamente care determină prelungirea intervalului QT (vezi pct.4.5).

Datorită datelor clinice limitate, moxifloxacină este, de asemenea, contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică (Child Pugh C) și la pacienții cu creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor de 5 ori față de valorile normale.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

S-a demonstrat că, la anumiți pacienți, moxifloxacină prelungește intervalul QT pe electrocardiogramă. Prelungirea intervalului QT poate crește cu creșterea concentrațiilor plasmatice datorată perfuziei intravenoase rapide. De aceea, durata recomandată de perfuzare de 60 minute nu trebuie să fie scurtată și doza recomandată de 400 mg o dată pe zi nu trebuie depășită. Pentru detalii suplimentare vezi mai jos și, de asemenea, la pct. 4.3 și 4.5

- Tratamentul cu moxifloxacină trebuie întrerupt dacă în timpul tratamentului apar semne sau simptome care pot fi asociate cu aritmia cardiacă, cu sau fără modificări ale ECG. Moxifloxacină trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu orice condiție pre-dispozantă la aritmii cardiace (de exemplu ischemie miocardică acută), deoarece pot prezenta un risc crescut pentru dezvoltarea de aritmii ventriculare (inclusiv torsada vârfurilor) și stop cardiac. Vezi, de asemenea, pct. 4.3 și 4.5. Moxifloxacină trebuie utilizată cu precauție la pacienții care utilizează medicamente care pot reduce kaliemia. Vezi, de asemenea, pct. 4.3. Moxifloxacină trebuie utilizată cu precauție la pacienții aflați sub medicație care poate induce bradicardie semnificativă clinic. Vezi, de asemenea, pct. 4.3. Femeile și pacienții vârstnici pot fi mai sensibili la efectele medicamentelor care prelungesc intervalul QTc, cum este moxifloxacină, de aceea sunt necesare precauții speciale.
- Moxifloxacină soluție perfuzabilă este destinată numai pentru administrare intravenoasă. Trebuie evitată administrarea intraarterială, deoarece studiile non-clinice au arătat că apar inflamații tisulare periarteriale.

- Au fost raportate reacții de hipersensibilitate și reacții alergice la fluorochinolone incluzând moxifloxacină, după prima administrare. Reacțiile anafilactice pot evolua până la șoc care poate pune viața în pericol, chiar după prima administrare. În aceste cazuri, tratamentul cu moxifloxacină trebuie întrerupt și inițiat tratamentul adecvat (de exemplu tratamentul șocului).
- Au fost raportate cazuri de hepatită fulminantă legate de administrarea moxifloxacină, care pot determina insuficiență hepatică (inclusiv cazuri letale) (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului înainte de continuarea tratamentului dacă apar semne și simptome de hepatită fulminantă, cum sunt astenia cu evoluție rapidă asociată cu icter, urină închisă la culoare, tendință de sângerare sau encefalopatie hepatică.
Trebuie efectuate teste și investigații ale funcției hepatice dacă apar semne de disfuncție hepatică.
- În cazul administrării moxifloxacină s-au raportat cazuri de reacții cutanate buloase de tipul sindromului Stevens-Johnson sau necrolizei epidermice toxice (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului înainte de a continua tratamentul, dacă apar reacții cutanate și/sau inflamații ale mucoaselor.
- Chinolonele au potențial convulsivant. Tratamentul cu moxifloxacină trebuie administrat cu precauție la pacienții cu tulburări ale sistemului nervos central (SNC) care pot să predisună la convulsii sau care scad pragul convulsivant.
- Au fost raportate cazuri de diaree și colită asociate cu antibioticele, inclusiv colită pseudomembranoasă și diaree cu *Clostridium difficile*, la utilizarea antibioticelor cu un spectru larg, inclusiv moxifloxacină; manifestările pot varia de la diaree ușoară la colită letală. Prin urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau după utilizarea moxifloxacină. Dacă diareea sau colita asociate antibioticelor este suspectată sau confirmată, trebuie întrerupt tratamentul curent cu medicamente antibacteriene, inclusiv moxifloxacină și trebuie inițiate imediat măsuri terapeutice adecvate. În plus, trebuie luate măsuri adecvate de control al infecției, pentru a reduce riscul de transmitere.
Medicamentele anti-peristaltice sunt contraindicate la pacienți care dezvoltă diaree gravă.
- Moxifloxacină trebuie utilizată cu precauție la pacienții vârstnici cu tulburări renale dacă aceștia nu pot susține un ritm adecvat de consum de lichide, deoarece deshidratarea poate mări riscul de apariție a insuficienței renale.
- Moxifloxacină trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu miastenie gravis deoarece simptomele pot fi agravate.
- În timpul tratamentului cu chinolone pot să apară inflamații și rupturi ale tendoanelor, în special la pacienții vârstnici și la pacienții tratați cu corticosteroizi. La primul semn de durere sau inflamație, pacientul trebuie să întrerupă tratamentul cu moxifloxacină și să țină în repaus membrul(le) afectat(e).
- Pacienții cu antecedente heredo-colaterale de sau cu deficit de glucozo- 6-fosfatdehidrogenază sunt predispuși la apariția reacțiilor hemolitice în timpul tratamentului cu chinolone. De aceea, în cazul acestora moxifloxacină trebuie administrată cu precauție.
- Dacă apar tulburări de vedere sau dacă apar orice reacții care afectează ochiul, trebuie informat imediat oftalmologul.
- La unii pacienți chinolonele pot să determine reacții de fotosensibilizare. Totuși, studiile au arătat că moxifloxacină prezintă un risc mai mic de apariție a fotosensibilizării. În timpul tratamentului cu moxifloxacină, pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea la radiații UV și la lumina solară puternică și/sau timp îndelungat.
- Nu a fost stabilită eficacitatea clinică a moxifloxacină în tratamentul arsurilor severe, fasciitelor, abceselor severe, infecțiilor piciorului diabetic asociate cu osteomielită.
- Acest medicament conține 787 mg (aproximativ 34 mmol) sodiu per doză. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.
- Tratamentul cu moxifloxacină poate să determine rezultate fals negative în cazul culturilor de *Mycobacterium spp.* prin suprimarea creșterii micobacteriilor
- Moxifloxacină nu este recomandată pentru tratamentul infecțiilor cu *Staphylococcus aureus* rezistent la metilicilină (SARM). În cazul infecțiilor suspectate sau confirmate datorite RSARM trebuie inițiat tratamentul cu un antibacterian corespunzător (vezi pct. 5.1).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu poate fi exclus un efect aditiv asupra intervalului QT între moxifloxacină și alte medicamente care pot prelungi intervalul QT. Acest efect poate induce un risc crescut de aritmii ventriculare, în special torsada vârfurilor. De aceea, administrarea concomitentă a moxifloxacinei cu oricare dintre următoarele medicamente este contraindicată (vezi de asemenea pct. 4.3):

- antiaritmice din clasa IA (de exemplu: chinidină, hidrochinidină, disopiramidă),
- antiaritmice din clasa III (de exemplu: amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă),
- neuroleptice (de exemplu: fenotiazine, pimizidă, sertindol, haloperidol, sultopridă),
- antidepressive triciclice,
- anumite medicamente antimicrobiene (sparfloxacină, eritromicină intravenos, pentamidină, antimalarice, îndeosebi halofantrină),
- anumite antihistaminice (terfenadină, astemizol, mizolastină),
- alte medicamente (cisapridă, vincamină intravenos, bepridil, difemanil).

Medicamentele care pot să scadă kaliemia sau care pot induce bradicardie semnificativă clinic trebuie administrate cu precauție la pacienții tratați cu moxifloxacină.

După administrarea de doze repetate la voluntari sănătoși, moxifloxacina a crescut C_{max} a digoxinei cu aproximativ 30%, fără afectarea ASC sau a concentrațiilor plasmatice minime. Nu sunt necesare precauții la asocierea cu digoxina.

În studiile realizate la voluntari cu diabet zaharat, administrarea orală concomitentă a moxifloxacinei cu glibenclamida a determinat o scădere cu aproximativ 21% a concentrației plasmatice maxime a glibenclamidei. Asocierea glibenclamidă și moxifloxacină poate teoretic să determine o hiperglicemie ușoară și tranzitorie. Totuși, modificările farmacocinetice observate pentru glibenclamidă nu au determinat modificări ale parametrilor farmacodinamici (glicemie, insulinemie). De aceea, nu a fost observată nici o interacțiune clinic semnificativă între moxifloxacină și glibenclamidă.

Modificări ale INR (International Normalised Ratio)

A fost raportat un mare număr de cazuri demonstrând o creștere a activității anticoagulantelor orale la pacienții cărora li s-au administrat medicamente antibacteriene, în special fluorochinolone, macrolide, tetraciline, cotrimoxazol și anumite cefalosporine. Factorii de risc par a fi afecțiunile infecțioase și inflamatorii, vârsta și starea generală a pacientului. În aceste situații, este dificil de evaluat dacă infecția sau tratamentul determină modificări ale INR (International Normalised Ratio). O măsură de precauție este monitorizarea mai frecventă a INR. Dacă este necesar, dozajul anticoagulantului oral trebuie să fie ajustat corespunzător.

Studiile clinice nu au demonstrat interacțiuni după administrarea concomitentă a moxifloxacinei cu: ranitidină, probenecid, contraceptive orale, suplimente de calciu, morfină administrată parenteral, teofilină sau itraconazol.

Studiile *in vitro* cu enzimele citocromului uman P 450 susțin aceste rezultate. Având în vedere aceste rezultate este puțin probabilă o interacțiune metabolică prin intermediul enzimelor citocromului P 450.

Interacțiunea cu alimentele

Moxifloxacina nu are interacțiuni semnificative clinic cu alimentele, incluzând produsele lactate.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța administrării moxifloxacinei la gravide nu a fost stabilită. Studii la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial la om. Datorită riscului experimental de afectare a cartilajelor articulațiilor de susținere la animalele imature de către fluorochinolone și afectări reversibile a cartilajelor de creștere la copiii tratați cu unele fluorochinolone, moxifloxacina nu trebuie administrată la gravide (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu sunt disponibile date referitoare la femeile care alăptează. Date pre-clinice indică faptul că mici cantități de moxifloxacină sunt secretate în laptele matern. În absența datelor obținute la oameni și datorită riscului experimental de afectare a cartilajelor articulațiilor de susținere la animalele imature de către fluorochinolone, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu moxifloxacină (vezi pct. 4.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele moxifloxacinei asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, fluorochinolonele incluzând moxifloxacina pot să determine o scădere a capacității pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, datorită reacțiilor adverse de la nivelul SNC (de exemplu amețeli, vezi pct. 4.8) sau pierderii acute și de scurtă durată a conștienței (sincopă, vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să observe cum reacționează la administrarea moxifloxacinei înainte de a conduce vehicule și a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse observate în studii clinice cu moxifloxacină 400 mg pe zi, administrată pe cale intravenoasă sau orală, și clasificate în funcție de frecvența apariției sunt descrise mai jos:

În afară de greață și diaree, toate reacțiile adverse au fost observate cu o frecvență mai mică de 3%.

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Frecvente ≥1/100 și <1/10	Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100	Rare ≥1/10000 și <1/1000	Foarte rare < 1/10000
Infecții și infestări	Suprainfecții determinate de bacterii rezistente sau fungi, cum sunt: candidoze orale și vaginale			
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie Leucopenie Neutropenie Trombocitopenie Trombocitemie Eozinofilie Timp de protrombină prelungit/INR crescut		Valori crescute ale protrombinei / INR scăzut

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Frecvente ≥1/100 și <1/10	Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100	Rare ≥1/10000 și <1/1000	Foarte rare < 1/10000
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacție alergică (vezi pct. 4.4).	Anafilaxie, incluzând foarte rar șoc care poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.4) Edem alergic /edem angioneurotic (incluzând edem laringian care poate pune viața în pericol, vezi pct. 4.4)	
Tulburări metabolice și de nutriție		Hiperlipidemie	Hiperglicemie Hiperuricemie	
Tulburări psihice		Reacții anxioase Hiperactivitate psihomotorie/agitație	Labilitate emoțională Depresie (în cazuri foarte rare, poate să ajungă la comportament de autoagresiune) Halucinații	Depersonalizare Reacții psihotice (în cazuri foarte rare, poate să ajungă la comportament de autoagresiune)
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Amețeli	Parestezii și disestezii Tulburări ale gustului (în cazuri foarte rare, incluzând ageuzie) Confuzie și dezorientare Tulburări ale somnului (în special insomnie) Tremor Vertij Somnolență	Hipoestezie Tulburări ale mirosului (incluzând anosmie) Coșmaruri Tulburări de coordonare (incluzând tulburări de mers, în special determinate de amețeli sau vertij) Convulsii inclusiv de tip grand mal (vezi pct. 4.4) Tulburări ale atenției Tulburări de vorbire Amnezie	Hiperestezie

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Frecvente ≥1/100 și <1/10	Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100	Rare ≥1/10000 și <1/1000	Foarte rare < 1/10000
Tulburări oculare		Tulburări de vedere incluzând diplopie și vedere încețoșată (în special în timpul reacțiilor adverse de la nivelul SNC, vezi pct. 4.4)		
Tulburări acustice și vestibulare			Tinitus	
Tulburări cardio-vasculare	Prelungirea intervalului QT la pacienții cu hipokaliemie (vezi pct. 4.4)	Prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4) Palpitații Tahicardie Fibrilație atrială Angina pectorală Vasodilatație	Tahiaritmii ventriculare Sincopă (de exemplu pierderea acută și de scurtă durată a conștienței) Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială	Aritmii nespecifice Torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4). Stop cardiac (vezi pct. 4.4).
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee (incluzând dispneea din astmul bronșic)		
Tulburări gastro-intestinale	Greață Vărsături Dureri gastro-intestinale și abdominale Diaree	Anorexie Constipație Dispepsie Flatulență Gastrită Valori serice crescute ale amilazelor	Disfagie Stomatită Colită asociată administrării antibioticelor (incluzând colita pseudo-membranoasă, în cazuri foarte rare, asociată cu complicații care pot să pună viața în pericol, vezi pct. 4.4)	
Tulburări hepatobiliare	Valori serice crescute ale transaminazelor	Insuficiență hepatică (incluzând creșterea LDH) Bilirubinemie crescută Valori serice crescute ale gama-glutamil-transferazei Valori serice crescute ale fosfatazei alcaline	Îcter Hepatită (în special, colestatică)	Hepatită fulminantă putând evolua spre insuficiență hepatică care poate pune viața în pericol (incluzând cazuri letale) (vezi pct. 4.4)

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Frecvente ≥1/100 și <1/10	Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100	Rare ≥1/10000 și <1/1000	Foarte rare < 1/10000
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit Erupție cutanată Urticarie Xerodermie		Reacții buloase de tip sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică (care poate pune viața în pericol, vezi pct. 4.4)
Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și osos		Artralgie Mialgie	Tendinită (vezi pct. 4.4). Crampe musculare Spasme musculare	Ruptură de tendon (vezi pct. 4.4) Artrită Rigiditate musculară Exacerbarea simptomelor de miastenia gravis (vezi pct. 4.4)
Tulburări renale și ale căilor urinare		Deshidratare	Afectare renală (incluzând creșterea valorilor serice ale ureei și creatininei) Insuficiență renală (vezi pct. 4.4).	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de injectare și perfuzare	Stare generală de rău (în special astenie sau fatigabilitate) Dureri (incluzând dursalgii, dureri la nivelul toracelui, pelvisului și extremităților) Transpirație Flebită la locul de injectare (tromboflebite)	Edem	

Următoarele reacții adverse au o frecvență mai mare de apariție la pacienții cărora li se administrează moxifloxacină intravenos, cu sau fără tratament oral ulterior:

Frecvente: creșterea valorii serice a gama-glutamyltransferazei;

Mai puțin frecvente: tahiaritmii ventriculare, hipotensiune arterială, edem, colita asociată administrării antibioticelor (incluzând colita pseudo-membranoasă, în cazuri foarte rare, asociată cu complicații care pot pune viața în pericol, vezi pct. 4.4), convulsii incluzând convulsii de tip grand mal (vezi pct. 4.4), halucinații, afectare renală (incluzând creșterea valorilor serice ale ureei și creatininei), insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri foarte rare ale următoarelor reacții adverse după tratamentul cu alte fluorochinolone, care pot, de asemenea, să apară în timpul tratamentului cu moxifloxacină: pierderea tranzitorie a vederii, hipernatremie, hipercalcemie, hemoliză, rabdomioliză, reacții de fotosensibilizare (vezi pct. 4.4).

4.9 Supradozaj

Nu se recomandă măsuri specifice după supradozajul accidental. Se recomandă inițierea tratamentului simptomatic general. Administrarea concomitentă a cărbunelui activat cu 400 mg moxifloxacină oral sau intravenos va scădea biodisponibilitatea sistemică a medicamentului cu mai mult de 80%, respectiv 20%. Administrarea cărbunelui activat la scurt timp după inițierea absorbției poate fi utilă pentru prevenirea creșterii excesive a expunerii sistemice la moxifloxacină în cazurile de supradozaj oral.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: chinolone antibacteriene, fluorochinolone, codul ATC: J01MA14

Mecanism de acțiune

Moxifloxacină inhibă acțiunea topoizomerazei II (ADN-giraza) și topoizomerazei IV bacteriene, care sunt necesare pentru replicarea, transcrierea și refacerea ADN-ului bacterian.

FD/FC

Fluorochinolonele au acțiune bactericidă dependentă de concentrația plasmatică. Studiile farmacologice efectuate cu fluorochinolone în modelele de infecții la animale și în studiile clinice la om indică ca determinant principal al eficacității raportul ASC_{24}/CMI .

Mecanism de rezistență

Rezistența la fluorochinolone este dobândită prin mutații ale ADN girazei și topoizomerazei IV. Alte mecanisme ale rezistenței bacteriene pot include supra-exprimarea pompelor de eflux, impermeabilitatea membranei bacteriene la fluorochinolone, protecția ADN girazei protein-mediată. Este posibilă rezistență încrucișată a moxifloxacinei cu alte fluorochinolone. Acțiunea moxifloxacinei nu este afectată de mecanismul de rezistență care este specific medicamentelor antibacteriene din celelalte clase.

Valori critice

Studiile EUCAST privind valorile critice ale concentrației minime inhibitorii (CMI) ale moxifloxacinei (31.01.2006):

Microorganism	Sensibil	Rezistent
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0,5$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>Streptococcus</i> grupele A, B, C, G	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l
<i>H. influenzae</i> și <i>M. catarrhalis</i>	$\leq 0,5$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l
Valori critice fără legătură cu specia*	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l
* Valorile critice fără legătură cu specia au fost determinate în principal pe baza parametrilor farmacocinetici/farmacodinamici și sunt independente de distribuția CMI la o anumită specie. Sunt utilizate numai la specii cărora nu li s-au determinat valorile critice dependente de specie și nu se utilizează la specii ale căror criterii de interpretare urmează să fie determinate (anaerobe gram-negative).		

Sensibilitate microbiologică

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în timp pentru speciile selecționate și sunt necesare informații locale privind rezistența, în special pentru tratarea infecțiilor severe. Este necesar să se ceară sfatul experților asupra prevalenței locale a rezistenței în cazul în care utilitatea unui antibacterian în unele tipuri de infecții este îndoielnică.

Specii obișnuit sensibile

Microorganisme aerobe gram-pozitiv

Staphylococcus aureus *⁺

Streptococcus agalactiae (grup B)

Grupul *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* și *S. intermedius*) *

Streptococcus pneumoniae *

Streptococcus pyogenes (grupa A) *

Micro-organisme aerobe Gram-negativ

Haemophilus influenzae *

Klebsiella pneumoniae *[#]

Moraxella (Branhamella) catarrhalis

Microorganisme anaerobe

Prevotella spp.

Alte microorganisme

Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae *

Coxiella burnetii

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae *

Specii la care rezistența dobândită poate constitui o problemă

Microorganisme aerobe gram-pozitiv

Enterococcus faecalis *

Micro-organisme aerobe gram-negativ

Enterobacter cloacae *

Escherichia coli *[#]

Klebsiella oxytoca

Proteus mirabilis *

Microorganisme anaerobe

Bacteroides fragilis

Microorganisme cu rezistență înăscută

Micro-organisme aerobe gram-negativ

Pseudomonas aeruginosa

*eficacitatea a fost demonstrată în mod satisfăcător în studii clinice.

⁺ *S. aureus* rezistent la metilicilină are o probabilitate mai mare de a prezenta rezistență la fluorochinolone. S-a raportat o rată de rezistență la moxifloxacină a *S. aureus* rezistent la metilicilină > 50%.

[#] tulpinile producătoare de beta-lactamază sunt obișnuit rezistente la fluorochinolone

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și biodisponibilitate

După o oră de perfuzare intravenoasă a unei doze unice de 400 mg, au fost observate concentrații plasmatice maxime de aproximativ 4,1 mg/l la sfârșitul perfuziei, corespunzând la o creștere medie de aproximativ 26% în comparație cu cele observate după administrarea orală (3,1 mg/ml). Valoarea ASC de aproximativ 39 mg·oră/l după administrare intravenoasă este doar puțin mai mare decât cea observată după administrare orală (35 mg·oră/l), în concordanță cu biodisponibilitatea absolută de aproximativ 91%.

La pacienți, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă sau sex în cazul administrării intravenoase a moxifloxacinii.

Farmacocinetica este liniară pentru intervalul 50–1200 mg în doză orală unică, până la 600 mg în doză intravenoasă unică și până la 600 mg o dată pe zi timp de 10 zile.

Distribuție

Moxifloxacina este distribuită rapid în spațiile extravasculare. La starea de echilibru, volumul de distribuție (Vss) este de aproximativ 2 l/kg. Experimentele *in vitro* și *ex vivo* au arătat o legare de proteine de aproximativ 40-42%, independent de concentrația medicamentului. Moxifloxacina este legată îndeosebi de albumina serică.

Concentrații maxime (medii geometrice) de 5,4 mg/kg și 20,7 mg/l au fost atinse în mucoasa bronșică respectiv în lichidul care tapetează epiteliul alveolelor pulmonare, la 2,2 ore după administrarea unei doze orale. Concentrația maximă corespunzătoare în macrofagele alveolare a fost de 56,7 mg/kg. A fost observată o concentrație de 1,75 mg/l în lichidul vezicular, la 10 ore după administrarea unei doze intravenoase. În lichidul interstițial au fost determinate profiluri ale concentrației în funcție de timp similare celor din plasmă, concentrația maximă pentru fracțiunea nelegată a fost de 1 mg/l (medie geometrică) la aproximativ 1,8 ore după administrarea intravenoasă.

Metabolizare

Moxifloxacina suferă biotransformare de fază II și este excretată pe cale renală (aproximativ 40%) și biliară/materii fecale (aproximativ 60%) ca medicament nemetabolizat precum și sub forma unui compus sulfo- (M1) și glucuronoconjugat (M2). M1 și M2 sunt singurii metaboliți semnificativi la om, ambii fiind microbiologic inactivi.

În studii clinice de fază I și în studiile *in vitro* nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice metabolice cu alte medicamente care suferă o biotransformare de fază I implicând enzimele citocromului P450. Nu sunt dovezi de metabolizare oxidativă.

Eliminare

Moxifloxacina este eliminată din plasmă cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică de aproximativ 12 ore. Valoarea medie a clearance-ului total aparent după o doză de 400 mg este cuprinsă în intervalul 179-246 ml/min. După o doză de 400 mg administrată prin perfuzie intravenoasă, recuperarea din urină a medicamentului nemetabolizat a fost de aproximativ 22%, iar din materiile fecale de aproximativ 26%. Recuperarea dozei (medicament nemetabolizat și metaboliți) a totalizat aproximativ 98% după administrarea intravenoasă a medicamentului. Clearance-ul renal este cuprins între 24 - 53 ml/min, sugerând o reabsorbție tubulară parțială a medicamentului. Administrarea concomitentă a moxifloxacinei cu ranitidină sau probenecid nu au modificat clearance-ul renal al medicamentului.

Parametrii farmacocinetici ai moxifloxacinei nu sunt semnificativ modificați la pacienții cu insuficiență renală (pentru un clearance al creatininei $> 20 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$). Când funcția renală se reduce, concentrația metabolitului M2 (glucuronoconjugat) crește de până la 2,5 ori (la un clearance al creatininei $< 30 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$).

Pe baza studiilor de farmacocinetică efectuate până în prezent la pacienții cu insuficiență hepatică (Child-Pugh A, B), nu se poate stabili dacă există diferențe comparativ cu voluntarii sănătoși. Insuficiența hepatică a fost asociată cu o expunere plasmatică mai mare la metabolitului M1, în timp ce expunerea la medicamentul nemetabolizat a fost comparabilă cu cea a voluntarilor sănătoși. Experiența utilizării clinice a moxifloxacinei la pacienții cu insuficiență hepatică este insuficientă.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii convenționale cu administrare de doze repetate, moxifloxacina a demonstrat toxicitate hepatică și hematologică la rozătoare și erozătoare. La maimuțe au fost observate efecte toxice asupra SNC. Aceste efecte au survenit după administrarea de doze mari de moxifloxacină sau după un tratament îndelungat.

La câine, dozele orale mari (≥ 60 mg/kg) au condus la concentrații plasmatice ≥ 20 mg/l și au determinat modificări ale electroretinogramei și în cazuri izolate, atrofia retinei.

După administrare intravenoasă, datele privind toxicitatea sistemică au fost mai pronunțate atunci când moxifloxacină a fost administrată prin injecție *in bolus* (45 mg/kg), dar nu au fost observate când moxifloxacină (40 mg/kg) a fost administrată prin perfuzare lentă timp de 50 minute.

După injectarea intra-arterială au fost observate modificări inflamatorii implicând țesutul moale peri-arterial, sugerând că administrarea intra-arterială a moxifloxacinei trebuie evitată.

Moxifloxacină a fost genotoxică în testele *in vitro* utilizând bacterii sau celule de la mamifere. Prin testele *in vivo*, nu s-a evidențiat genotoxicitate chiar dacă s-au utilizat doze foarte mari de moxifloxacină. Moxifloxacină a fost necarcinogenă, într-un studiu de inițiere/promovare la șobolan.

In vitro, moxifloxacină a demonstrat proprietăți electrofiziologice cardiace care pot determina prelungirea intervalului QT chiar și la concentrații mari.

După administrarea intravenoasă a moxifloxacinei la câine (30 mg/kg perfuzate timp de 15 minute, 30 minute sau 60 minute) gradul prelungirii intervalului QT a fost determinat net de durata perfuzării, adică, cu cât este mai scurt timpul de perfuzare cu atât este mai pronunțată prelungirea intervalului QT. Nu s-a constatat o prelungire a intervalului QT când o doză de 30 mg/kg a fost perfuzată timp de 60 minute.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale (șobolan, iepure și maimuță) arată că moxifloxacină traversează placentă. Studii la șobolan (per os și intravenos) și maimuță (per os) nu au evidențiat teratogenitate sau afectare a fertilității după administrarea moxifloxacinei. O incidență ușor crescută a malformațiilor vertebrelor și coastelor a fost observată la fetele de iepure dar numai la o doză de 20 mg/kg i.v. care a fost asociată cu toxicitate maternă severă. A fost constatată o creștere a incidenței avorturilor la maimuță și iepure la concentrațiile plasmatice terapeutice la om.

Chinolonele, inclusiv moxifloxacină, sunt cunoscute ca fiind cauzatoare de leziuni la nivelul cartilajelor articulațiilor majore diartrodiale la animalele imature.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Următoarele soluții sunt incompatibile cu soluția perfuzabilă de moxifloxacină:

- soluțiile de clorură de sodiu 10% și 20%
- soluțiile de hidrogenocarbonat de sodiu 4,2 și 8,4%

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Pentru punga din poliolefină: 3 ani
Pentru flacoane din sticlă: 5 ani
A se utiliza imediat după deschidere și/sau diluare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la frigider sau congela. A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pungi flexibile din poliolefină sigilate individual în folie din aluminiu conținând câte 250 ml soluție perfuzabilă disponibile în cutii a 5 sau 12 pungi..

Flacon din sticlă incoloră (tip 2) cu dop din cauciuc clorobutlic. Flaconul de 250 ml soluție perfuzabilă este disponibil în cutii a 1 sau 5 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>

Acest medicament este destinat unei singure administrări. Orice cantitate rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Soluția perfuzabilă a 400 mg/250 ml moxifloxacină s-a dovedit compatibilă cu următoarele soluții perfuzabile: apă pentru preparate injectabile, clorură de sodiu 0,9%, clorură de sodiu 1 M, soluție de glucoză 5%, 10% sau 40%, xilitol 20%, soluție Ringer, soluție Ringer lactat, soluție Hartmann.

Moxifloxacina soluție perfuzabilă nu trebuie administrată concomitent cu alte medicamente.

Medicamentul nu trebuie utilizat dacă soluția conține particule vizibile sau este tulbure.

La temperaturi scăzute se poate produce precipitarea soluției perfuzabile, care se va redizolva la temperatura camerei. De aceea nu se recomandă păstrarea soluției perfuzabile la frigider.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

<[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]>

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE PENTRU UNITATEA DE AMBALAJ ȘI ETICHETĂ – FLACON DIN STICLĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Octegra și numele asociate (vezi Anexa I) 400 mg/250 ml, soluție perfuzabilă
Vezi Anexa I – a se completa la nivel național

Moxifloxacină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 flacon a 250 ml conține 400 mg moxifloxacină (sub formă de clorhidrat).
1 ml conține 1,6 mg moxifloxacină sub formă de clorhidrat.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține clorură de sodiu, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile
Conținut de sodiu: 34 mmol/250 ml

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon a 250 ml soluție perfuzabilă
Componentă a unui ambalaj multiplu

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă
Se perfuzează cu viteză constantă timp de 60 minute
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru o singură administrare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

A se utiliza imediat după deschidere și/sau diluare

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la frigider sau congela

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se arunca orice cantitate de soluție neutilizată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Acest medicament este pentru o singură administrare. Soluția neutilizată trebuie aruncată.

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea inscripționării în Braille

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU AMBALAJ MULTIPLU – FLACON DIN STICLĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Octegra și numele asociate (vezi Anexa I) 400 mg/250 ml, soluție perfuzabilă
Vezi Anexa I – a se completa la nivel național
Moxifloxacină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 flacon a 250 ml conține 400 mg moxifloxacină (sub formă de clorhidrat).
1 ml conține 1,6 mg moxifloxacină sub formă de clorhidrat.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține clorură de sodiu, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile
Conținut de sodiu: 34 mmol/250 ml

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 flacoane a câte 250 ml soluție perfuzabilă
Ambalaj multiplu

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă
Se perfuzează cu viteză constantă timp de 60 minute
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru o singură administrare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:
A se utiliza imediat după deschidere și/sau diluare

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la frigider sau congela

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se arunca orice cantitate de soluție neutilizată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea inscripționării în Braille.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

FOLIE ȘI PUNGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Octegra și numele asociate (vezi Anexa I) 400 mg/250 ml, soluție perfuzabilă
Vezi Anexa I – a se completa la nivel național
Moxifloxacină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 pungă a 250 ml conține 400 mg moxifloxacină (sub formă de clorhidrat).
1 ml conține 1,6 mg moxifloxacină sub formă de clorhidrat.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține clorură de sodiu, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile
Conținut de sodiu: 34 mmol/250 ml

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 pungă a 250 ml soluție perfuzabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă
Se perfuzează cu viteză constantă timp de 60 minute
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru o singură administrare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:
A se utiliza imediat după deschidere și/sau diluare

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la frigider sau congela

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se arunca orice cantitate de soluție neutilizată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea inscripționării în Braille.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE PENTRU FOLIE - PUNGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Octegra și numele asociate (vezi Anexa I) 400 mg/250 ml, soluție perfuzabilă
Vezi Anexa I – a se completa la nivel național
Moxifloxacină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 pungă a 250 ml conține 400 mg moxifloxacină (sub formă de clorhidrat).
1 ml conține 1,6 mg moxifloxacină sub formă de clorhidrat.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține clorură de sodiu, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile
Conținut de sodiu: 34 mmol/250 ml

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 pungi a câte 250 ml soluție perfuzabilă
12 pungi a câte 250 ml soluție perfuzabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă
Se perfuzează cu viteză constantă timp de 60 minute
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru o singură administrare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

A se utiliza imediat după deschidere și/sau diluare

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la frigider sau congela

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se arunca orice cantitate de soluție neutilizată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea inscripționării în Braille.

PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Octegra și numele asociate (vezi Anexa I) 400 mg/250 ml, soluție perfuzabilă

Vezi Anexa I – a se completa la nivel național

Substanța activă: moxifloxacină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devin gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

[A se completa la nivel național]

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Octegra și pentru ce se utilizează
2. Înainte să vi se administreze Octegra
3. Cum vi se va administra Octegra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Octegra
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE OCTEGRA ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Octegra conține moxifloxacină ca substanța activă, care aparține unui grup de antibiotice, numite fluorochinolone. Octegra acționează omorând bacteriile care determină apariția infecțiilor, dacă acestea sunt determinate de bacterii sensibile la moxifloxacină.

Octegra se utilizează la adulți pentru tratamentul următoarelor infecții bacteriene:

- Infecții pulmonare (pneumonii) dobândite în afara spitalului (în comunitate);
- Infecții ale pielii și țesutului subcutanat.

2. ÎNAINTE SĂ VI SE ADMINISTREZE OCTEGRA

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur că faceți parte dintr-unul din grupurile de pacienți descrise mai jos.

Nu trebuie să vi se administreze Octegra

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la substanța activă moxifloxacină, la alte chinolone sau la oricare dintre celelalte componente ale Octegra (vezi pct. 6 *Informații suplimentare*);
- Dacă sunteți gravidă sau alăptați;
- Dacă sunteți un copil sau un adolescent în perioada de creștere;
- Dacă ați avut boli ale tendoanelor sau tulburări care au fost asociate tratamentului cu chinolone (vezi pct. *Aveți grijă deosebită când utilizați Octegra* și pct. 4. *Reacții adverse posibile*);
- Dacă v-ați născut cu sau ați avut orice afecțiune care determină anumite modificări ale electrocardiogramei (ECG, înregistrări electrice ale activității inimii);
- Dacă aveți un dezechilibru de săruri în sânge, în special valori scăzute ale concentrațiilor potasiului în sânge (hipokaliemie), care nu sunt corectate prin tratament;

- dacă aveți un ritm cardiac foarte lent (bradicardie);
- Dacă aveți o inimă slăbită (insuficiență cardiacă);
- Dacă ați avut bătăi anormale ale inimii (aritmie);
- Dacă luați alte medicamente care au ca rezultat anumite modificări anormale ale ECG (vezi pct. *Utilizarea altor medicamente*);
- Dacă aveți o boală severă a ficatului sau valori crescute ale enzimelor hepatice (transaminaze) care sunt mai mari de 5 ori decât limita superioară a valorilor normale.

Aveți grijă deosebită când vi se administrează Octegra

Înainte să vi se administreze Octegra pentru prima dată

- Octegra poate să vă modifice temporar electrocardiograma, care în cazuri foarte rare poate conduce la perturbarea ritmului cardiac care poate pune viața în pericol. Dacă sunteți femeie sau sunteți vârstnic, puteți fi mai sensibil la modificările ECG. Dacă fluxul sanguin către mușchiul inimii este insuficient, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Octegra, deoarece aceasta poate crește riscul perturbării ritmului cardiac.
- Dacă utilizați orice medicamente care vă scad valoarea potasiului din sânge, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza Octegra, deoarece aceasta poate crește riscul perturbării ritmului cardiac.
- Dacă aveți palpitații sau bătăi neregulate ale inimii în timpul tratamentului, trebuie să întrerupeți tratamentul cu Octegra și să-l informați imediat pe medicul dumneavoastră.
- Dacă aveți epilepsie sau o afecțiune care vă predispune la convulsii, spuneți-i medicului dumneavoastră înainte de a utiliza Octegra;
- Dacă suferiți de miastenia gravis, utilizarea Octegra poate înrăutăți simptomele bolii. Dacă credeți că sunteți afectat, vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.
- Dacă dumneavoastră sau oricare membru al familiei dumneavoastră aveți deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (o boală ereditară rară), informați-l pe medicul dumneavoastră, care vă va spune dacă Octegra este potrivit pentru dumneavoastră.

Când când vi se administrează Octegra

- Riscul tulburărilor cardiace poate să crească odată cu doza și cu viteza de perfuzie;
- Octegra trebuie administrat exclusiv intravenos (în venă), și nu trebuie administrat într-o arteră.
- Există rareori risc să apară o reacție alergică bruscă și severă (o reacție/șoc anafilactic) chiar de la prima doză, cu următoarele simptome care pot include: senzație de presiune la nivelul toracelui, amețeală, stare de rău sau leșin, amețeală la ridicare în picioare. Dacă se întâmplă aceasta, tratamentul cu Octegra soluție perfuzabilă trebuie întrerupt imediat.
- Octegra poate să determine o inflamație severă și rapidă la nivelul ficatului, care poate să determine insuficiență hepatică care poate pune viața în pericol (inclusiv cazuri letale) (vezi pct. 4. *Reacții adverse posibile*). Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră înainte de a continua tratamentul dacă brusc va simțiți rău sau observați îngălbenirea albului ochilor, urină închisă la culoare, mâncărimi ale pielii, tendința la sângerare sau tulburări de gândire sau veghe.
- Dacă aveți o reacție la nivelul pielii sau vezicule și/sau descuamări ale pielii și/sau inflamații ale mucoaselor (vezi pct. 4. *Reacții adverse posibile*), adresați-vă imediat medicului înainte de a continua tratamentul.
- În timpul sau după tratamentul cu antibiotice, inclusiv Octegra, este posibil să apară diareea. Dacă aceasta devine severă sau persistentă, sau dacă observați că scaunul conține sânge sau mucus, întrerupeți imediat tratamentul cu Octegra și adresați-vă medicului dumneavoastră. În această situație nu trebuie să luați medicamente care opresc sau încetinesc mișcarea intestinală.
- Dacă sunteți în vârstă și aveți afecțiuni ale rinichilor, aveți grijă să beți suficiente lichide deoarece deshidratarea poate mări riscul de insuficiență renală.
- Octegra poate provoca uneori durere și inflamații ale tendoanelor, în special dacă sunteți în vârstă sau urmați un tratament concomitent cu corticosteroizi. La primul semn de durere sau inflamație trebuie să încetați să mai utilizați Octegra, trebuie să țineți membrul afectat în repaus și să-i spuneți imediat medicului dumneavoastră.
- Dacă vederea vă slăbește sau dacă aveți orice alte tulburări la nivelul ochilor în timpul tratamentului cu Octegra, adresați-vă imediat unui specialist oftalmolog.
- Chinolonele pot provoca o sensibilitate crescută a pielii la lumina solară sau la radiațiile ultraviolete. Trebuie să evitați expunerea prelungită la lumina solară sau la lumina solară

puternică și nu trebuie să utilizați aparatele de bronzat sau alte lămpi cu ultraviolete în timpul tratamentului cu Octegra.

- Experiența utilizării secvențiale intravenoase/orale a Octegra în tratamentul infecțiilor pulmonare (pneumonie) dobândite în colectivitate este limitată.
- Nu a fost stabilită eficacitatea Octegra în tratamentul arsurilor severe, al infecțiilor țesuturilor profunde, al ulcerărilor purulente majore (abcese) și al infecțiilor piciorului diabetic asociate cu osteomielită (infecții ale măduvei osoase).

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

În cazul utilizării Octegra trebuie să țineți seama de următoarele:

- Dacă utilizați Octegra sau alte medicamente care vă afectează inima, există un risc crescut de a vă afecta ritmul cardiac. De aceea, nu utilizați Octegra împreună cu următoarele medicamente: medicamente care aparțin grupului de antiaritmice (cum sunt: chinidină, hidrochinidină, disopiramidă, amiodaronă, sotalol, dofetilid, ibutilid), neuroleptice (cum sunt: fenotiazină, pimozidă, sertindol, haloperidol, sultopridă), antidepresive triciclice, unele antibiotice (cum sunt: sparfloxacină, eritromicină în administrare intravenoasă, pentamidină, antimalarice, în special halofantrină), unele antihistaminice (cum sunt: terfenadină, astemizol, mizolastin), și alte medicamente (cum sunt: cisapridă, vincamină în administrare intravenoasă, bepridil și difemanil).
- Precauții speciale sunt necesare dacă luați alte medicamente care pot să scadă nivelele de potasiu din sânge sau care pot induce un ritm cardiac lent, deoarece acestea pot crește, de asemenea, riscul unor perturbări grave ale ritmului cardiac în timpul tratamentului cu Octegra.
- Dacă sunteți tratat cu anticoagulante orale (cum este warfarina), s-ar putea să fie nevoie ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze timpii de coagulare sanguină.

Folosirea Octegra cu alimente și băuturi

Efectul Octegra nu este influențat de alimente, incluzând produsele lactate.

Sarcina și alăptarea

Nu utilizați Octegra dacă sunteți gravidă sau alăptați.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Octegra vă poate face să vă simțiți amețit sau confuz sau puteți leșina pentru o perioadă scurtă de timp. Dacă aveți aceste manifestări, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Octegra

Acest medicament conține 787 mg (aproximativ 34 mmol) sodiu per doză. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

3. CUM VI SE VA ADMINISTRA OCTEGRA

Octegra trebuie să vi se administreze întotdeauna de către medicul dumneavoastră sau de către personalul medical specializat.

Doza uzuală la adulți este de un flacon/o pungă pe zi.

Octegra soluție perfuzabilă este indicat la administrare intravenoasă. Medicul dumneavoastră trebuie să se asigure că perfuzarea se realizează cu viteză constantă timp de 60 de minute.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici, pacienții cu greutate corporală scăzută sau pacienții cu afecțiuni renale.

Medicul dumneavoastră stabilește durata tratamentului cu Octegra soluție perfuzabilă. În unele cazuri, medicul poate să înceapă tratamentul cu Octegra soluție perfuzabilă și apoi să continue tratamentul cu Octegra comprimate.

Durata tratamentului depinde de tipul infecției și de cât de bine răspundeți la tratament, dar durata recomandată de tratament este după cum urmează:

- infecții pulmonare (pneumonii) dobândite în colectivitate 7 – 14 zile
Majoritatea pacienților cu pneumonie au trecut la tratamentul oral cu Octegra comprimate în decurs de 4 zile.
- infecții ale pielii și țesutului subcutanat 7 – 21 zile
Pentru pacienții cu infecții complicate ale pielii și țesutului subcutanat, durata medie a tratamentului intravenos a fost de aproximativ 6 zile, iar durata medie a întregului tratament (perfuzie urmată de comprimate) a fost de 13 zile.

Este important să urmați întregul tratament, chiar dacă începeți să vă simțiți mai bine după câteva zile. Dacă întrerupeți tratamentul prea devreme, este posibil ca infecția să nu fie complet vindecată și poate să reapară sau starea dumneavoastră se poate agrava și puteți dezvolta rezistență bacteriană la antibiotice.

Nu trebuie depășită doza și durata recomandată a tratamentului (vezi pct. 2 *Înainte să vi se administreze Octegra, Aveți grijă deosebită când vi se administrează Octegra*)

Dacă vi se administrează mai mult decât trebuie din Octegra

Dacă sunteți îngrijorat că vi s-a administrat mai mult decât trebuie din Octegra, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați o doză de Octegra

Dacă sunteți îngrijorat că nu vi s-a administrat o doză de Octegra, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să utilizați Octegra

Dacă întrerupeți tratamentul cu Octegra prea devreme, este posibil ca infecția să nu fi fost complet vindecată. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă doriți să întrerupeți tratamentul cu Octegra soluție perfuzabilă sau Octegra comprimate înainte de terminarea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Octegra poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Au fost observate următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu Octegra. Clasificarea reacțiilor adverse posibile enumerate mai jos s-a făcut utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente: afectează mai mult de 1 pacient din 10

Frecvente: afectează 1 până la 10 pacienți din 100

Mai puțin frecvente: afectează 1 până la 10 pacienți din 1000

Rare: afectează 1 până la 10 pacienți din 10000

Foarte rare: afectează mai puțin de 1 pacient din 10000

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Infecții și infestări

Frecvente: infecții determinate de bacterii rezistente sau fungi, de exemplu: infecții la nivelul gurii sau mucoasei vaginale determinate de Candida.

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: număr scăzut de globule roșii, număr scăzut de globule albe, număr scăzut de globule albe specifice (neutrofile), scăderea sau creșterea celulelor sanguine specifice necesare coagulării sângelui, creșterea numărului de globule albe specializate (eozinofile), scăderea coagulării sângelui.

Foarte rare: creșterea coagulării sanguine.

Reacții alergice

Mai puțin frecvente: reacție alergică.

Rare: reacție alergică generalizată severă, apărută brusc, incluzând foarte rar șoc anafilactic, care poate pune viața în pericol (dificultate în respirație, scăderea marcată, bruscă a tensiunii arteriale, accelerarea pulsului), edem (incluzând edemul căilor aeriene care poate pune viața în pericol).

Investigații diagnostice

Mai puțin frecvente: creșterea valorilor lipidelor (grăsimilor) în sânge.

Rare: creșterea glicemiei și a valorii acidului uric în sânge.

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: anxietate, neliniște/agitație.

Rare: labilitate emoțională, depresie (ducând în cazuri foarte rare la autoagresiune), halucinații

Foarte rare: sentiment de detașare de sine (nu mai ești tu însuși), psihopatie (putând determina autoagresiune).

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: dureri de cap, amețeli.

Mai puțin frecvente: senzație de furnicături (ace) și/sau amorțire, modificări ale gustului (pierdere a gustului în cazuri foarte rare), confuzie și dezorientare, tulburări de somn (în special, insomnie), tremurături, senzație de amețală (rotire și prăbușire), somnolență.

Rare: afectarea senzațiilor de la nivelul pielii, modificări ale mirosului (incluzând pierderea mirosului), coșmaruri, tulburări ale echilibrului și slabă coordonare (datorită amețelii), convulsii, tulburări de concentrare, afectarea vorbirii, pierdere parțială sau totală a memoriei.

Foarte rare: creștere a sensibilității pielii.

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: tulburări ale vederii, incluzând vedere dublă și încețoșată.

Tulburări acustice și vestibulare

Rare: zgomote în urechi.

Tulburări cardiace și vasculare

Frecvente: alterări variate ale activității electrice a inimii (ECG) la pacienții cu valoare scăzută a potasiului sanguin.

Mai puțin frecvente: alterări variate ale activității electrice a inimii (ECG), palpitații, bătăi rapide și neregulate ale inimii, anomalii severe ale ritmului cardiac, angină pectorală, înroșirea trecătoare a feței și gâtului

Rare: bătăi anormale ale inimii cu ritm rapid, leșin, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială.

Foarte rare: bătați anormale nespecifice ale inimii, bătați neregulate ale inimii (torsada vârfurilor), opriri ale bătailor inimii (vezi pct. 2. *Înainte să vi se administreze Octegra*)

Tulburări respiratorii

Mai puțin frecvente: dificultăți de respirație incluzând crize de astm bronșic.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață, vărsături, dureri abdominale și de stomac, diaree.

Mai puțin frecvente: lipsa apetitului alimentar, balonare și constipație, tulburări la nivelul stomacului.

(indigestie/arsuri în capul pieptului), inflamație a stomacului, creșterea unei enzime digestive specifice în sânge (amilaza)

Rare: dificultate la înghițire, inflamație la nivelul gurii, formă severă de diaree conținând sânge și/sau mucus (colită asociată utilizării antibioticelor, incluzând colita pseudomembranoasă), care în cazuri foarte rare poate determina complicații care pot pune viața în pericol.

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: creșterea valorilor unor enzime hepatice specifice în sânge (transaminaze).

Mai puțin frecvente: insuficiență hepatică (incluzând creșterea valorii unei enzime hepatice specifice în sânge (LDH)), creșterea valorii bilirubinei în sânge, creșterea valorii unei enzime hepatice specifice în sânge (gama-glutamil transferază și/sau fosfatază alcalină).

Rare: icter (îngălbenire a albului ochilor sau a pielii), inflamație a ficatului.

Foarte rare: inflamație fulminantă la nivelul ficatului putând determina insuficiență hepatică care poate pune viața în pericol (inclusiv cazuri letale).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: mâncărime, erupții pe piele, urticarie, piele uscată.

Foarte rare: modificări la nivelul pielii și mucoaselor (vezicule dureroase în zona gură/nas sau la nivelul penisului/vaginului), care pot pune viața în pericol (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică).

Tulburări musculo-scheletice și articulare

Mai puțin frecvente: dureri articulare, dureri musculare.

Rare: durere și inflamație a tendoanelor (tendinită), crampe musculare, spasme musculare.

Foarte rare: ruptură de tendon, inflamație a articulațiilor, rigiditate musculară, înrăutățirea simptomelor de miastenia gravis.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: deshidratare.

Rare: afectare renală (incluzând creșterea valorilor ureei și creatininei la testele de laborator), insuficiență renală.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: stare generală de rău (în special slăbiciune sau oboseală), dureri de spate, piept, pelvis și la nivelul extremităților, transpirație.

Rare: umflături (la nivelul mâinilor, picioarelor, gleznelor, buzelor, gurii, gâtului).

Următoarele simptome au fost observate mai frecvent la pacienții tratați cu moxifloxacină intravenos:

Frecvente: creșterea valorii din sânge a unei enzime hepatice specifice (gama-glutamil-transferaza);

Mai puțin frecvente: Mai puțin frecvente: bătați anormale, rapide ale inimii, tensiune arterială scăzută, umflături (ale mâinilor, picioarelor, gleznelor, buzelor, gurii, gâtului),

formă severă de diaree conținând sânge și/sau mucus (colită asociată utilizării antibioticelor), care, în cazuri foarte rare, poate determina complicații care pot pune viața în pericol, convulsii, halucinații, afectare renală (incluzând creșterea rezultatelor unor teste urinare specifice cum sunt ureea și creatinina), insuficiență renală.

În plus, după tratamentul cu alte chinolone au fost raportate cazuri foarte rare ale următoarelor reacții adverse, care pot, de asemenea, să apară în timpul tratamentului cu Ocegtra: pierderea trecătoare a vederii, creșterea valorii sodiului în sânge, creșterea valorii calciului în sânge, intensificarea procesului de distrugere a globulelor roșii, reacții musculare cu afectarea celulei musculare, creșterea sensibilității pielii la lumină sau la ultraviolete.

Dacă prezentați vreo reacție adversă, în special dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului, care vă vor recomanda ce trebuie să faceți înainte de a vi se administra următoarea doză.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ OCTEGRA

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Ocegtra după data de expirare înscrisă pe eticheta de flacon, pungă și pe cutie.

A nu se păstra la frigider sau congela.

A se utiliza imediat după deschidere și/sau diluare.

Acest medicament este pentru o singură administrare. Orice cantitate de soluție neutilizată trebuie aruncată.

La temperaturi scăzute se poate produce precipitarea soluției perfuzabile, care se va redizolva la temperatura camerei.

Medicamentul nu trebuie utilizat dacă soluția conține particule vizibile sau este tulbure.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Ocegtra

- Substanța activă este moxifloxacină. Fiecare flacon **pungă** conține 400 mg moxifloxacină (sub formă de clorhidrat de moxifloxacină). 1 ml conține 1,6 mg moxifloxacină (sub formă de clorhidrat).
- Celelalte componente sunt: clorură de sodiu, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Ocegtra și conținutul ambalajului

Ocegtra este o soluție perfuzabilă galbenă, transparentă.

Ocegtra este ambalat în cutii conținând flacoane din sticlă a 250 ml, cu un dop din cauciuc clorobutilic. Cutii cu unul, respectiv, 5 flacoane.

Ocegtra este ambalat în cutii conținând pungi din poliolefină sigilate individual în folie din aluminiu conținând câte 250 ml soluție perfuzabilă. Cutii a 5 sau 12 pungi.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

[A se completa la nivel național]>
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

Austria :	Octegra
Belgia :	Proflox
Franța :	Octegra
Germania :	Octegra
Grecia :	Octegra
Luxemburg	Proflox
Olanda :	Octegra
Portugalia:	Proflox

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

Octegra soluție perfuzabilă poate fi administrat prin intermediul unui tub în formă de T cu următoarele soluții: apă pentru preparate injectabile, clorură de sodiu 0,9%, clorură de sodiu 1 M, soluție de glucoză 5%, 10% sau 40%, xilitol 20%, soluție Ringer, soluție Ringer lactat, soluție Hartmann.). Octegra, soluție perfuzabilă nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente.

Următoarele soluții au fost incompatibile cu Octegra soluție perfuzabilă.
clorură de sodiu 10% și 20%,
hidrogenocarbonat de sodiu 4,2% și 8,4%.