



PROMIRA®

(cloridrato de moxifloxacino)

Bayer S.A.

Comprimido revestido

400 mg



PROMIRA®

cloridrato de moxifloxacino

APRESENTAÇÕES

Promira® é apresentado sob a forma de comprimidos revestidos, na dosagem de 400 mg, em embalagens com 5 e 7 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 436,8 mg de cloridrato de moxifloxacino, correspondente a 400 mg de moxifloxacino.

Excipientes: croscarmelose sódica, lactose monoidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e óxido férlico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Promira® é indicado para o tratamento de adultos (com idade igual ou acima de 18 anos) com:

- infecções das vias respiratórias superiores e inferiores;
 - exacerbações agudas de bronquite crônica;
 - pneumonia adquirida na comunidade (PAC) incluindo PAC causada por cepas multirresistentes*;
 - sinusite aguda.
- infecções não complicadas de pele e tecidos moles;
- doença inflamatória pélvica não complicada (isto é, doenças do trato genital superior feminino, inclusive salpingite e endometrite);
- infecções complicadas de pele e anexos (incluindo infecções do pé diabético);
- infecções intra-abdominais complicadas, incluindo infecções polimicrobianas, como abscessos.

* *Streptococcus pneumoniae* multirresistentes, incluindo isolados conhecidos como *S. pneumoniae* resistente a penicilina e cepas resistentes a dois ou mais dos seguintes antibióticos: penicilina (CIM \geq 2 μ g/ml), cefalosporinas de 2^a geração (por exemplo, cefuroxima), macrolídeos, tetraciclinas e trimetoprima/sulfametoxazol.

Devem-se considerar as recomendações relacionadas ao uso apropriado de agentes antibióticos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados de sensibilidade in vitro

Sensível	Intermediário	Resistente
Bactérias Gram-positivas		
<i>Gardnerella vaginalis</i>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *		



inclusive cepas de <i>Streptococcus pneumoniae</i> multirresistentes [MDRSP], incluindo cepas conhecidas como PRSP (<i>S. pneumoniae</i> penicilino-resistente) e cepas resistentes a dois ou mais dos seguintes antibióticos: penicilina (CIM ≥ 2 μ g/mL), cefalosporinas de 2 ^a geração (p.ex. cefuroxima), macrolídeos, tetraciclinas e trimetroprina/sulfametoxazol		
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupo A)*		
Grupo <i>Streptococcus milleri</i> (<i>S. anginosus</i> *, <i>S. constellatus</i> *, e <i>S. intermedius</i> *)		
Grupo <i>Streptococcus viridans</i> (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>S. constellatus</i>)		
<i>Streptococcus agalactiae</i>		
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i> (cepas sensíveis à meticilina)*		<i>Staphylococcus aureus</i> (cepas resistentes a meticilina/ofloxacino) ⁺
Staphylococci coagulase negativo (<i>S. cohnii</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. simulans</i>) cepas sensíveis à meticilina		Staphylococci coagulase negativo (<i>S. cohnii</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. simulans</i>) cepas resistentes à meticilina
	<i>Enterococcus faecalis</i> * (somente cepas sensíveis à vancomicina/gentamicina)	
	<i>Enterococcus avium</i> *	
	<i>Enterococcus faecium</i> *	

*/** A eficácia clínica foi demonstrada para cepas sensíveis em indicações clínicas aprovadas.

⁺ O moxifloxacino não é recomendado no tratamento de infecções *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA). Em casos de suspeita ou confirmação de infecção devido à MRSA, deve-se iniciar um tratamento com antibiótico apropriado.

Sensível	Intermediário	Resistente
Bactérias Gram-negativas		
<i>Haemophilus influenzae</i> (incluindo		



cepas β -lactamase negativas e positivas)*		
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> *		
<i>Moraxella catarrhalis</i> (incluindo cepas β -lactamase negativas e positivas)*		
<i>Bordetella pertussis</i>		
<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Escherichia coli</i> *	
<i>Acinetobacter baumanii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	
	<i>Citrobacter freundii</i> *	
	<i>Enterobacter</i> species (<i>E. aerogenes</i> , <i>E. intermedium</i> , <i>E. sakazaki</i>)	
	<i>Enterobacter cloacae</i> *	
	<i>Pantoea agglomerans</i>	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	
	<i>Burkholderia cepacia</i>	
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
	<i>Proteus mirabilis</i> *	
<i>Proteus vulgaris</i>		
	<i>Morganella morganii</i>	
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> **	
	<i>Providencia</i> species (<i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>)	

*/** A eficácia clínica foi demonstrada para cepas sensíveis em indicações clínicas aprovadas.

Sensível	Intermediário	Resistente
Anaeróbios		
	<i>Bacteroides</i> sp (<i>B. fragilis</i> *, <i>B. distasoni</i> *, <i>B. thetaiotaomicron</i> *, <i>B. ovatus</i> *, <i>B. uniformis</i> *, <i>B. vulgaris</i> *)	
<i>Fusobacterium</i> spp		
	<i>Peptostreptococcus</i> spp*	
<i>Porphyromonas</i> spp		
<i>Prevotella</i> spp		



<i>Propionibacterium</i> spp		
	<i>Clostridium</i> sp*	

*/** A eficácia clínica foi demonstrada para cepas sensíveis em indicações clínicas aprovadas.

Sensível	Intermediário	Resistente
Atípicos		
<i>Chlamydia pneumoniae</i> *		
<i>Chlamydia trachomatis</i> **		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *		
<i>Mycoplasma hominis</i>		
<i>Mycoplasma genitalium</i>		
<i>Legionella pneumophila</i> *		
<i>Coxiella burnetii</i>		

*/** A eficácia clínica foi demonstrada para cepas sensíveis em indicações clínicas aprovadas.

A frequência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para certas espécies. Informações locais sobre a resistência de microrganismos são desejáveis, particularmente no tratamento de infecções graves. A informação acima é fornecida como guia sobre a probabilidade de um microrganismo ser sensível ao moxifloxacino.

Comparação dos parâmetros de farmacocinética/farmacodinâmica para administração intravenosa e oral de uma dose única de 400 mg de moxifloxacino.

Em pacientes necessitando de hospitalização os parâmetros de ASC/CIM₉₀ maiores que 125 e C_{max}/CIM₉₀ de 8 - 10 são preditivos a cura clínica (Schentag). Em pacientes ambulatoriais estes parâmetros indiretos geralmente são menores, ou seja, ASC/CIM₉₀ maior que 30 - 40 (Dudley e Ambrose).

A tabela a seguir indica os respectivos parâmetros de farmacocinética/farmacodinâmica para administração intravenosa e oral de 400 mg de moxifloxacino calculados a partir de dados de dose única:

Modo de administração	Intravenoso		Oral		
	Parâmetro (mediana)	ASCI [h]	C _{max} /CIM ₉₀ ^{a)}	ASCI [h]	C _{max} /CIM ₉₀
CIM ₉₀ 0,125	mg/L	313	32,5	279	23,6
CIM ₉₀ 0,25	mg/L	156	16,2	140	11,8
CIM ₉₀ 0,5	mg/L	78	8,1	70	5,9

^{a)} infusão de 1 hora

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- Propriedades Farmacodinâmicas
- Mecanismo de ação



O moxifloxacino é um agente antibacteriano 8-metóxi-fluoroquinolônico de amplo espectro e ação bactericida com atividade in vitro frente a uma ampla gama de microrganismos gram-positivos e gram-negativos, anaeróbios, bactérias resistentes a ácidos e atípicos, como por exemplo, *Chlamydia spp*, *Mycoplasma spp* e *Legionella spp*.

A ação bactericida resulta da interferência nas topoisomerases II e IV. As topoisomerases são enzimas essenciais que controlam a topologia do DNA e estão envolvidas na replicação, reparação e transcrição do mesmo.

O moxifloxacino exibe ação bactericida dependente da concentração. As concentrações bactericidas mínimas são geralmente similares às concentrações inibitórias mínimas.

O moxifloxacino é eficaz frente a bactérias resistentes aos antibióticos β -lactâmicos e macrolídeos. Estudos em animais infectados demonstraram alta atividade in vivo.

- Resistência

Os mecanismos de resistência que inativam penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos, macrolídeos e tetraciclinas não interferem na atividade antibacteriana do moxifloxacino. Não há resistência cruzada entre o moxifloxacino e estes agentes. Até o momento, não se observou resistência mediada por plasmídeos.

Parece que o grupamento C8-metoxi contribui para a atividade aumentada e a menor seleção de mutantes resistentes de bactérias Gram-positivas comparado com o grupamento C8-H. A presença do substituinte bicicloamina volumoso na posição C-7 impede o efluxo ativo, um mecanismo da resistência a fluoroquinolonas.

Os estudos in vitro demonstraram que a resistência ao moxifloxacino se desenvolve lentamente, por mutações de fases múltiplas. Demonstrou-se uma frequência de resistência muito baixa (10^{-7} a 10^{-10}). A exposição seriada de microrganismos a concentrações abaixo da concentração inibitória mínima (CIM) demonstrou apenas um pequeno aumento dos valores da CIM.

Foi observada resistência cruzada entre quinolonas. Contudo, alguns microrganismos gram-positivos e anaeróbios resistentes a outras quinolonas são sensíveis ao moxifloxacino.

- Efeito sobre a flora intestinal em humanos

Em dois estudos com voluntários, foram observadas as seguintes alterações na flora intestinal após a administração oral de moxifloxacino. *E. coli*, *Bacillus spp.*, *Bacteroides vulgatus*, *Enterococci* e *Klebsiella spp.* foram reduzidos, bem como os anaeróbios *Bifidobacterium*, *Eubacterium* e *Peptostreptococcus*. Estas alterações voltaram ao normal dentro de duas semanas. A toxina de *Clostridium difficile* não foi encontrada.

➤ Propriedades Farmacocinéticas

- Absorção e biodisponibilidade

Após a administração oral, o moxifloxacino é rápida e quase completamente absorvido. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 91%.

A farmacocinética é linear em doses únicas na faixa de 50 - 1200 mg e até 600 mg administrados uma vez ao dia durante 10 dias. O estado de equilíbrio é alcançado dentro de 3 dias. Após uma dose oral de 400 mg, são alcançadas concentrações máximas de 3,1 mg/L dentro de 0,5 - 4 h após a administração. As concentrações plasmáticas máxima e mínima no estado de equilíbrio (400 mg uma vez ao dia) foram de 3,2 e 0,6 mg/L, respectivamente.



A administração concomitante de moxifloxacino com alimentos prolonga ligeiramente o tempo para alcançar as concentrações máximas em aproximadamente 2 horas e reduz ligeiramente as concentrações máximas em aproximadamente 16%. A extensão da absorção permaneceu inalterada. Como a ASC/CIM prevê melhor a eficácia antimicrobiana de quinolonas, este efeito não é clinicamente relevante. Portanto, Promira® pode ser administrado independentemente das refeições.

Após uma única infusão intravenosa de 400 mg de 1 hora foram alcançadas concentrações plasmáticas máximas de aproximadamente 4,1 mg/L no final da infusão, o que corresponde a um aumento médio de aproximadamente 26% com relação à administração oral. A exposição ao fármaco em termos de ASC em um valor de aproximadamente 39 mg.h/L é somente um pouco maior comparado com a exposição após administração oral (35 mg.h/L) de acordo com a biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 91%.

Após administração intravenosa múltipla (infusão de 1 h), as concentrações plasmáticas máxima e mínima no estado de equilíbrio (400 mg uma vez ao dia) estavam entre 4,1 a 5,9 e 0,43 a 0,84 mg/L, respectivamente. No estado de equilíbrio a exposição ao fármaco dentro do intervalo de administração é aproximadamente 30% maior do que após a primeira dose. Em pacientes foram observadas concentrações médias no estado de equilíbrio de 4,4 mg/L no final da infusão de 1 h.

- Distribuição:

O moxifloxacino é distribuído muito rapidamente para o espaço extravascular. A exposição ao fármaco em termos de ASC ($ASC_{norm} = 6 \text{ kg.h/L}$) é elevada, com um volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{ss}) de aproximadamente 2 L/kg. Na saliva podem ser alcançadas concentrações máximas maiores do que no plasma. Em experimentos in vitro e ex vivo foi determinada uma ligação a proteínas de aproximadamente 45% numa faixa de 0,02 a 2 mg/L independente da concentração do fármaco. O moxifloxacino se liga principalmente à albumina sérica. Em decorrência deste valor baixo são observadas concentrações livres máximas $> 10 \times \text{CIM}$.

O moxifloxacino alcança concentrações elevadas em tecidos como pulmões (fluído epitelial, macrófagos alveolares, tecido biótico), os seios (seio maxilar e etmoide, pólipos nasais) e lesões inflamadas (fluído de vesículas por cantáridas), onde são obtidas concentrações totais que ultrapassam as concentrações plasmáticas.

Concentrações altas do fármaco livre são medidas no líquido corporal intersticial (saliva, intramuscular, subcutânea). Além disto, foram detectadas altas concentrações do fármaco nos tecidos e fluidos abdominais e no trato genital feminino.

As concentrações máximas e as razões de concentração local vs. plasmática para vários tecidos-alvo forneceram resultados comparáveis para ambos os modos de administração após uma dose única de 400 mg de moxifloxacino.

- Metabolismo:

O moxifloxacino sofre biotransformação de Fase II e é excretado pelas vias renal e biliar/fecal na forma de fármaco inalterado, bem como na forma de sulfo-composto (M1) e um glicuronídeo (M2). M1 e M2 são os únicos metabólitos relevantes em humanos e ambos são microbiologicamente inativos. Não foram observadas interações farmacocinéticas metabólicas in vitro ou em estudos clínicos de Fase I com outros fármacos que sofrem biotransformação de Fase I envolvendo as enzimas do citocromo P-450.



Independente da via de administração, os metabólitos M1 e M2 são encontrados no plasma em concentrações mais baixas do que o composto-mãe. Pesquisas pré-clínicas estudaram adequadamente ambos os metabólitos excluindo deste modo, potenciais implicações com relação à segurança e tolerabilidade.

- Eliminação:

O moxifloxacino é eliminado do plasma com uma meia-vida terminal de aproximadamente 12 horas. A depuração média aparente do organismo todo após doses de 400 mg varia entre 179 e 246 mL/min. A depuração renal foi de 24 - 53 mL/min, sugerindo reabsorção tubular parcial do fármaco nos rins. A administração concomitante de ranitidina e probenecida não alterou a depuração renal do fármaco. O balanço de massa do composto-mãe e dos metabólitos de Fase II de moxifloxacino forneceu uma recuperação quase completa de 96 - 98%, independente da via de administração, com nenhuma indicação de metabolismo oxidativo.

- Pacientes Geriátricos:

A farmacocinética do moxifloxacino não é afetada pela idade.

- Sexo:

Houve uma diferença de 33% na farmacocinética (ASC, C_{max}) do moxifloxacino entre homens e mulheres. A absorção do fármaco não foi afetada pelo sexo. Estas diferenças na ASC e na C_{max} foram atribuídas mais a diferenças no peso corporal do que ao sexo. Elas não são consideradas clinicamente relevantes.

- Diferenças étnicas:

Foram examinadas possíveis diferenças étnicas em caucasianos, japoneses, negros e outros grupos étnicos. Não puderam ser detectadas diferenças interétnicas clinicamente relevantes no perfil farmacocinético.

- Crianças e adolescentes:

A farmacocinética do moxifloxacino não foi estudada em pacientes pediátricos.

- Pacientes com alteração renal:

A farmacocinética do moxifloxacino não é alterada significativamente pela alteração renal (inclusive para depuração de creatinina < 30 mL/min/ $1,73\text{ m}^2$) e em pacientes em diálise crônica, ou seja, hemodiálise e diálise peritoneal ambulatorial contínua.

- Pacientes com alteração hepática:

As concentrações plasmáticas de moxifloxacino de pacientes com alteração hepática leve a grave (Child-Pugh A a C) não revelaram diferenças clinicamente relevantes comparado com voluntários saudáveis ou pacientes com função hepática normal, respectivamente (veja Advertências e Precauções para uso em pacientes com cirrose hepática).

➤ Dados de segurança pré-clínicos

Em um estudo de tolerabilidade local realizado em cães, não foram observados sinais de intolerância local quando moxifloxacino foi administrado intravenosamente. Após injeção intra-arterial foram observadas alterações inflamatórias envolvendo o tecido



mole periarterial sugerindo que a administração intra-arterial de moxifloxacino deve ser evitada.

- Carcinogenicidade, mutagenicidade

Apesar de estudos convencionais de longo prazo para determinar o potencial carcinogênico do moxifloxacino não terem sido realizados, o fármaco foi submetido a vários testes genotóxicos *in vitro* e *in vivo*. Além disto, foi realizado um bioensaio acelerado para carcinogênese humana (ensaio de iniciação/promoção) em ratos. Foram obtidos resultados negativos em 4 linhagens do teste de Ames, no ensaio de mutação HPRT em células de ovário de hamster chinês e no ensaio UDS em hepatócitos primários de ratos. Como com outras quinolonas, o teste de Ames com TA 102 foi positivo e o teste *in vitro* nas células V79 de hamster chinês apresentaram anormalidades cromossômicas em altas concentrações (300 mcg/mL). Entretanto, no teste de micronúcleos no camundongo foi negativo. Um ensaio *in vivo* adicional, o ensaio letal dominante no camundongo, também foi negativo. Conclui-se que os resultados *in vivo* negativos refletem adequadamente a situação *in vivo* em termos de genotoxicidade. Nenhuma evidência de carcinogenicidade foi encontrada em um ensaio de iniciação/promoção em ratos.

- ECG

O moxifloxacino em concentrações elevadas inibe a corrente de potássio retificadora tardia do coração e pode, consequentemente, prolongar o intervalo QT. Estudos toxicológicos realizados em cães usando doses orais de ≥ 90 mg/kg levando a concentrações plasmáticas ≥ 16 mg/L causaram prolongamentos do intervalo QT, mas não arritmias. Somente após administração intravenosa cumulativa muito alta de mais de 50 vezes a dose humana (> 300 mg/kg), levando a concentrações plasmáticas de ≥ 200 mg/L (mais de 30 vezes o nível terapêutico após administração intravenosa), foram observadas arritmias ventriculares reversíveis, não fatais.

- Artrotoxicidade

É conhecido que as quinolonas causam lesões na cartilagem das maiores articulações diartrodiais em animais imaturos. A menor dose oral de moxifloxacino causando toxicidade articular em cães jovens foi quatro vezes maior que a dose terapêutica máxima recomendada (400 mg/pessoa de 50 kg) numa base de mg/kg, com concentrações plasmáticas duas a três vezes maiores que aquelas na dose terapêutica recomendada.

- Toxicidade reprodutiva

Estudos reprodutivos realizados em ratos, coelhos e macacos indicam que ocorre transferência placentária do moxifloxacino. Estudos em ratos (orais e i.v.) e macacos (oral) não apresentaram evidências de teratogenicidade ou comprometimento da fertilidade após a administração de moxifloxacino. Malformações esqueléticas foram observadas em coelhos que foram tratados com uma dose intravenosa de 20 mg/kg. Este resultado de estudo é consistente com os efeitos conhecidos das quinolonas sobre o desenvolvimento esquelético (veja item “Gravidez e lactação”). Houve um aumento da incidência de abortos em macacos e coelhos em concentrações terapêuticas humanas. Em ratos, pesos fetais reduzidos, aumento de perda pré-natal, duração da gestação ligeiramente aumentada e atividade espontânea aumentada de alguns filhotes machos e



fêmeas foram observados em doses que foram 63 vezes maiores que a dose máxima recomendada numa base de mg/kg com concentrações plasmáticas na faixa da dose terapêutica humana.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida ao moxifloxacino ou a qualquer componente da fórmula ou a outras quinolonas.

Gravidez e lactação.

Este medicamento é contraindicado para pacientes abaixo de 18 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em alguns casos, podem ocorrer reações alérgicas ou de hipersensibilidade após a primeira administração, e nesse caso o médico deve ser imediatamente contatado.

Em casos muito raros, reações anafiláticas podem progredir até o choque, potencialmente letal, algumas vezes após a primeira administração. Nesses casos, o tratamento com Promira® deve ser interrompido e o tratamento médico instituído (por exemplo, para choque).

O moxifloxacino mostrou prolongar o intervalo QT do eletrocardiograma de alguns pacientes.

Uma vez que mulheres tendem a apresentar um intervalo QTc basal mais longo em relação aos homens, elas podem ser mais sensíveis aos medicamentos que prolongam QTc. Pacientes idosos também podem ser mais suscetíveis aos medicamentos associados a efeitos sobre o intervalo QT.

Uma vez que a magnitude do prolongamento do intervalo QT pode aumentar com aumento da concentração do fármaco, a dose recomendada e a velocidade de infusão (400 mg em 60 minutos) não devem ser excedidas. Entretanto, em pacientes com pneumonia não foi observada nenhuma correlação entre as concentrações plasmáticas de moxifloxacino e o prolongamento do intervalo QTc.

O prolongamento do intervalo QT pode causar aumento do risco de arritmias ventriculares, inclusive torsades de pointes. Nenhum caso de morbidade ou mortalidade cardiovascular por prolongamento do intervalo QTc ocorreu com o tratamento com o moxifloxacino em estudos clínicos com mais de 9.000 pacientes; entretanto, certas condições predisponentes podem elevar o risco de arritmias ventriculares.

Portanto, o tratamento com moxifloxacino deve ser evitado, por falta de experiência clínica com esse tipo de paciente, nas seguintes populações de pacientes: em pacientes com conhecido prolongamento do intervalo QT, pacientes com hipocalêmia não tratada e naqueles em uso de substâncias antiarrítmicas da classe IA (por exemplo, quinidina, procainamida) ou da classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol).

Promira® deve ser utilizado com cautela nas seguintes situações, uma vez que um efeito aditivo de moxifloxacino sobre o intervalo QT não pode ser excluído: em pacientes tratados concomitantemente com medicamentos que prolongam o intervalo QT, tais como cisaprida, eritromicina, antipsicóticos e antidepressivos tricíclicos; em pacientes com condições vigentes pró-arrítmicas, como bradicardia clinicamente significativa, isquemia miocárdica aguda; em pacientes com cirrose hepática, uma vez que não se pode excluir o prolongamento do intervalo QT pré-



existente nestes pacientes; em mulheres e pacientes idosos, uma vez que ambos são mais suscetíveis a medicamentos que prolongam o intervalo QTc.

Casos de hepatite fulminante potencialmente levando à insuficiência hepática (incluindo casos fatais) foram relatados com moxifloxacino (veja item “Reações adversas”). Os pacientes devem ser orientados a contatar seu médico imediatamente antes de continuar o tratamento com moxifloxacino em caso de ocorrência de sintomas relacionados à insuficiência hepática.

Foram relatados casos de reações bolhosas de pele como síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica com o uso de moxifloxacino (veja item “Reações adversas”). Em caso de ocorrência de reações cutâneas e/ou da mucosa, os pacientes devem ser orientados a consultarem seus médicos imediatamente antes de continuar o tratamento.

O tratamento com quinolonas pode provocar crises convulsivas. O moxifloxacino deve ser utilizado com cautela em pacientes com distúrbios conhecidos ou suspeitos do SNC que possam predispor a convulsões ou reduzir o limiar convulsivo.

A ocorrência de colite associada a antibiótico foi registrada com o uso de antibióticos de amplo espectro, incluindo moxifloxacino; portanto, é importante considerar esse diagnóstico em pacientes com diarreia grave associada ao uso de Promira®. Nessa situação clínica, medidas terapêuticas adequadas devem ser iniciadas imediatamente. Medicamentos inibidores da peristalse são contraindicados em pacientes que apresentem diarreia grave.

Promira® deve ser utilizado com cautela em pacientes com miastenia grave, pois os sintomas podem ser exacerbados.

O tratamento com quinolonas, inclusive moxifloxacino, pode produzir inflamação e ruptura de tendões, particularmente em pacientes idosos e nos pacientes em tratamento concomitante com corticosteroides; foram relatados casos que ocorreram até vários meses após o término do tratamento. Ao primeiro sinal de dor ou inflamação, os pacientes devem interromper o tratamento e manter em repouso a(s) extremidade(s) afetada(s).

Quinolonas demonstraram causar reações de fotossensibilidade em pacientes. No entanto, em estudos pré-clínicos especialmente desenvolvidos e estudos clínicos de fotossensibilidade, não foi observada fotossensibilidade com moxifloxacino. Além disso, desde o início da comercialização, não houve evidência clínica de que moxifloxacino cause reações de fotossensibilidade. No entanto, pacientes devem ser orientados a evitar exposição tanto à irradiação UV quanto à luz solar.

Não é recomendado o tratamento com comprimidos revestidos de 400 mg de Promira® em pacientes com doença inflamatória pélvica complicada (por exemplo, associada a abscesso tubo-ovariano ou pélvico), quando o tratamento intravenoso for considerado necessário.

O moxifloxacino não é recomendado no tratamento de infecções MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina). Em casos de infecção por MRSA confirmada ou suspeita, deve-se iniciar um tratamento com um agente antibacteriano apropriado (veja “Propriedades Farmacodinâmicas”).

O moxifloxacino pode interferir em cultura (atividade *in vitro*) de *Mycobacterium* spp. por supressão do crescimento da micobactéria, levando a resultados falso negativo em amostras de pacientes que estavam tomando moxifloxacino.

Casos de polineuropatia sensorial ou sensóriomotora resultando em parestesia, hipoestesia, disestesia ou fraqueza foram relatados em pacientes que receberam



quinolonas incluindo moxifloxacino. Pacientes em tratamento com Promira® devem ser orientados a informar ao médico antes de continuar o tratamento se sintomas de neuropatia como dor, sensação de queimação, formigamento, dormência ou fraqueza se desenvolverem (veja item “Reações Adversas”). Reações psiquiátricas podem ocorrer mesmo após a primeira administração de fluoroquinolonas, incluindo moxifloxacino. Em casos muito raros, depressão ou reações psicóticas podem evoluir para pensamentos suicidas ou comportamento autodestrutivo como tentativas de suicídio (veja item “Reações Adversas”). Casos em que o paciente desenvolve estas reações, Promira® deve ser descontinuado e medidas apropriadas devem ser instituídas. Recomenda-se cautela, caso Promira® seja utilizado em pacientes psicóticos ou em pacientes com histórico de doença psiquiátrica.

Devido à prevalência generalizada e crescente de infecções por *Neisseria gonorrhoeae* resistente à fluoroquinolonas, a monoterapia com moxifloxacino deve ser evitada em pacientes com doença inflamatória pélvica, salvo se *N. gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas puder ser excluída. Caso *N. gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas não estiver excluída, deve-se considerar a adição de um antibiótico apropriado que é regularmente ativo contra *N. gonorrhoeae* (por exemplo, cefalosporina) para à terapia empírica com moxifloxacino.

Os pacientes devem ser orientados a procurar um oftalmologista imediatamente em caso de alterações na visão ou algum outro sintoma ocular.

Disglicemia

Assim como com todas as fluoroquinolonas, distúrbios na glicose sanguínea, incluindo tanto hipoglicemia quanto hiperglicemia, foram relatados com moxifloxacino. Em pacientes tratados com moxifloxacino, ocorreu disglicemia principalmente em pacientes diabéticos idosos recebendo tratamento concomitante com um agente hipoglicemiante oral (por exemplo, sulfonilureia) ou com insulina. Em pacientes diabéticos, é recomendado cuidadoso monitoramento da glicose sanguínea (veja item “Reações Adversas”).

➤ Gravidez e lactação

- Gravidez: o uso seguro de moxifloxacino em mulheres grávidas não foi estabelecido. Foram descritas lesões articulares reversíveis em crianças tratadas com algumas quinolonas, mas este efeito não foi observado entre fetos expostos. Estudos em animais demonstraram toxicidade na reprodução. O risco potencial em humanos é desconhecido.

Consequentemente, o uso de moxifloxacino durante a gravidez é contraindicado.

- Lactação: assim como outras quinolonas, moxifloxacino demonstrou causar lesões na cartilagem das articulações que suportam peso em animais imaturos. Dados pré-clínicos indicam que pequenas quantidades de moxifloxacino podem ser secretadas no leite humano. Não existem dados disponíveis sobre lactantes. Portanto, o uso de Promira® em lactantes é contraindicado.

➤ Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas



Fluoroquinolonas, incluindo moxifloxacino, podem resultar em uma alteração da habilidade do paciente para dirigir veículos ou operar máquinas devido a reações do SNC e distúrbios na visão (veja item “Reações adversas”).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Para as seguintes substâncias foi comprovada a ausência de interação clinicamente relevante com moxifloxacino: atenolol, ranitidina, suplementos de cálcio, teofilina, ciclosporina, contraceptivos orais, glibenclamida, itraconazol, digoxina, morfina, probenecida. Não são necessários ajustes de dose para estes compostos.

- Antiácidos, minerais e multivitaminas - A ingestão concomitante de Promira® com antiácidos, minerais e multivitaminas pode diminuir a absorção do moxifloxacino após administração oral devido à formação de complexos quelados com os cátions multivalentes contidos nestes preparados. Isto pode levar a concentrações plasmáticas consideravelmente mais baixas do que o desejado. Portanto, antiácidos, agentes antirretrovirais (por exemplo, didanosina) e outros produtos contendo magnésio ou alumínio, sucralfato e agentes contendo ferro ou zinco devem ser administrados pelo menos 4 horas antes ou 2 horas após a ingestão de uma dose oral de moxifloxacino.
 - varfarina - Não se observou interação durante o tratamento concomitante com varfarina sobre a farmacocinética, o tempo de protrombina e outros parâmetros da coagulação.
 - Alterações na INR (Razão Normativa Internacional): São descritos casos de aumento da atividade anticoagulante em pacientes recebendo anticoagulantes concomitantemente com antibióticos, incluindo moxifloxacino. A infecção (e o processo inflamatório que a acompanha), a idade e o estado geral do paciente são fatores de risco. Embora os estudos clínicos não tenham demonstrado nenhuma interação entre o moxifloxacino e a varfarina, deve-se monitorar a INR e, se necessário, ajustar a dose do anticoagulante oral de modo apropriado.
 - digoxina - A farmacocinética da digoxina não é significativamente alterada por moxifloxacino (e vice-versa). Após administração repetida a voluntários saudáveis, o moxifloxacino aumentou a C_{max} da digoxina em aproximadamente 30% no estado de equilíbrio sem afetar a ASC ou os níveis mínimos.
 - Carvão ativo - A administração concomitante de carvão ativo e 400 mg de moxifloxacino oral reduziu a disponibilidade sistêmica do fármaco em mais de 80% impedindo a sua absorção in vivo. A aplicação de carvão ativo na fase de absorção inicial impede aumentos adicionais da exposição sistêmica em casos de superdose.
- Após a administração intravenosa do fármaco, o carbono medicinal somente reduziu ligeiramente a exposição sistêmica (aproximadamente 20%).
- Alimentos e produtos lácteos - A absorção do moxifloxacino não foi alterada pela ingestão de alimentos (incluindo produtos lácteos). Portanto, o Promira® pode ser administrado independentemente da ingestão de alimentos.

➤ Interações com álcool e nicotina

Não são conhecidas interações entre moxifloxacino e álcool ou nicotina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO



Promira® deve ser mantido na embalagem original, protegido da umidade, conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”

Promira® é um comprimido revestido vermelho, de forma oblonga.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dose (adultos): A dose recomendada de Promira® é de 400 mg uma vez por dia (1 comprimido revestido) para as indicações mencionadas nesta bula e não deve ser ultrapassada.

Duração do tratamento: A duração do tratamento deve ser determinada pela gravidade da indicação ou pela resposta clínica. As recomendações gerais para o tratamento das infecções são as seguintes:

Comprimidos Revestidos:

- Bronquite: exacerbação aguda da bronquite crônica: 5 dias
- Pneumonia: pneumonia adquirida na comunidade: 10 dias
- Sinusite: sinusite aguda: 7 dias
- Infecções não complicadas da pele e anexos: 7 dias
- Doença inflamatória pélvica não complicada: 14 dias
- Infecções complicadas da pele e anexos: duração total do tratamento para o tratamento sequencial (tratamento intravenoso seguido de tratamento oral): 7 - 21 dias
- Infecções intra-abdominais complicadas: duração total do tratamento para o tratamento sequencial (tratamento intravenoso seguido de tratamento oral): 5 - 14 dias

A duração do tratamento para a indicação dada não deve ser excedida.

O moxifloxacino comprimidos e moxifloxacino 400 mg solução para infusão intravenosa foram avaliados em estudos clínicos em esquema de até 21 dias de tratamento (em infecções complicadas de pele e anexos).

Modo de administração: os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, com um pouco de líquido, independentemente das refeições.

- Informações adicionais para populações especiais:

Crianças e Adolescentes - A eficácia e a segurança do moxifloxacino em crianças e adolescentes não foram estabelecidas (veja também contraindicações).

Pacientes Geriátricos- Não é necessário ajuste de dose em idosos.

Diferenças étnicas - Não é necessário ajuste de dose em grupos étnicos.



Pacientes com alteração hepática - Não é necessário ajuste de dose em pacientes com a função hepática alterada (veja também Advertências e Precauções com relação ao uso em pacientes com cirrose hepática).

- Pacientes com alteração renal - É desnecessário o ajuste de dose em pacientes com alteração da função renal (inclusive para depuração da creatinina ≤ 30 mL/min/1,73m²) e em pacientes em diálise crônica, isto é, hemodiálise e diálise peritoneal contínua ambulatorial.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Seguem abaixo as reações adversas ao medicamento baseadas em todos os estudos clínicos com moxifloxacino 400 mg (oral e sequencial [IV/oral]/ somente administração intravenosa) classificadas por categoria de frequência CIOMS III (total de n = 17.951, incluindo n = 4.583 de estudos de terapia sequencial/ intravenosa; posição de maio/2010). As reações adversas classificadas como “comuns” foram observadas com frequência inferior a 3%, com exceção de náusea e diarreia.

As reações adversas baseadas em relatos pós-comercialização (posição: maio/2010) estão impressas em negrito e em letras maiúsculas.

As reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade, de acordo com cada grupo de frequência. As frequências são definidas como comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$).

Classificação por sistema corpóreo (MedDRA)	Comum	Incomum	Rara	Muito rara
Infecções e Infestações	Superinfecções micóticas			
Distúrbios do Sistema Linfático e Sanguíneo		Anemia Leucopenia(s) Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia Tempo de protrombina aumentado / aumento de INR	Nível anormal de tromboplastina	Nível de protrombina aumentado / diminuição de INR Anomalias no valor de protrombina/ INR
Distúrbios do Sistema Imunológico		Reação alérgica Prurido Rash Urticária Eosinofilia sanguínea	Reação anafilática / anafilactoide Edema alérgico / angioedema (incl. edema laríngeo, com potencial risco para a vida)	Choque anafilático / anafilactoide (com potencial risco para a vida)



			vida)	
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais		Hiperlipidemia	Hiperglicemia Hiperuricemia	Hipoglicemia
Distúrbios Psiquiátricos		Reações de ansiedade Hiperatividade psicomotora / agitação	Labilidade emocional Depressão (EM CASOS MUITO RAROS) POTENCIALMENTE CULMINANDO EM COMPORTAMENTO AUTODESTRUTIVO, COMO IDEAÇÃO DE SUICÍDIO/ PENSAMENTOS SUICIDAS OU TENTATIVAS DE SUICÍDIO) Alucinações	Despersonalização Reações psicóticas (POTENCIALMENTE CULMINANDO EM COMPORTAMENTO AUTODESTRUTIVO, COMO IDEAÇÃO DE SUICÍDIO/ PENSAMENTOS SUICIDAS OU TENTATIVAS DE SUICÍDIO)
Distúrbios do Sistema Nervoso	Cefaleia Tontura	Parestesia e disestesia Distúrbios do paladar (incl. ageusia em casos muito raros) Confusão e desorientação Distúrbios do sono Tremor Vertigens Sonolência	Hipoestesia Distúrbios do olfato (incl. anosmia) Sonhos anormais Distúrbio da coordenação (incl. distúrbio da marcha, espec. devido à tontura ou vertigem; EM CASOS MUITO RAROS LEVANDO A QUEDA COM LESÕES, ESPEC. EM IDOSOS) Convulsões com diferentes manifestações clínicas (incl. convulsões de grande mal) Distúrbio de atenção	Hiperestesia



			Distúrbios da fala Amnésia Neuropatia periférica e polineuropatia	
Distúrbios Oculares		Distúrbios visuais (especialmente no curso de reações do SNC)		Perda transitória da visão (especialmente no curso de reações do SNC)
Distúrbios do Ouvido e Labirinto			Zumbido Deficiência auditiva, incluindo surdez (geralmente reversível)	
Distúrbios do Sistema Cardiovascular	Prolongamento do intervalo QT em pacientes com hipocalêmia	Prolongamento do intervalo QT Palpitações Taquicardia Vasodilatação	Taquiarritmias ventriculares Síncope Hipertensão Hipotensão	Arritmias inespecíficas TORSADE DE POINTES* PARADA CARDÍACA* * (ESPECIALMENTE NOS PACIENTES COM CONDIÇÕES PRÓ-ARRÍTMICAS SUBJACENTES GRAVES TAIS COMO: BRADICARDIA CLINICAMENTE SIGNIFICATIVA, ISQUEMIA MIOCÁRDICA AGUDA)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		Dispneia (incluindo condições asmáticas)		
Distúrbios Gastrintestinais	Náuseas Vômitos	Diminuição de apetite e de	Disfagia	



	Dores gastrintestinais e abdominais Diarreia	ingestão de alimentos Constipação Dispepsia Flatulência Gastroenterite (exceto gastroenterite erosiva) Aumento da amilase	Estomatite Colite associada a antibiótico (em casos muito raros associada a complicações com risco para a vida)	
Distúrbios Hepatobiliares	Aumento de transaminases	Alteração hepática (incl. aumento de LDH) Aumento de bilirrubina Aumento da gama-glutamil-transferase Aumento da fosfatase alcalina sérica	Icterícia Hepatite (predominantemente colestática)	HEPATITE FULMINANTE POTENCIALMENTE LEVANDO À INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA COM RISCO PARA A VIDA DO PACIENTE (INCLUINDO CASOS FATAIS)
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo				REAÇÕES DE PELE BOLHOSA COMO SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON OU NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA (POTENCIAL RISCO PARA A VIDA)
Distúrbios Musculoesqueléticos, do Tecido Conjuntivo e dos Ossos		Artralgia Mialgia	Tendinite Aumento do tônus muscular e cãibras Fraqueza muscular	RUPTURA DO TENDÃO Artrite DISTÚRBIO DA MARCHA (CAUSADO POR



				SINTOMAS MUSCULARES, DOS TENDÕES OU ARTICULARES) EXACERBAÇÃO DOS SINTOMAS DE MIASTENIA GRAVIS
Distúrbios Renais e Urinários		DESIDRATAÇÃO CAUSADA POR DIARREIA OU INGESTÃO REDUZIDA DE LÍQUIDOS)	Alteração renal Insuficiência renal (devida à desidratação espec. em idosos com distúrbios renais pré-existentes)	
Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração	Reações no local da injeção e infusão	Mal-estar Dor inespecífica Sudorese (Trombo-) flebite no local da infusão	Edema	

As reações adversas a seguir têm uma frequência maior nos pacientes tratados sequencialmente por via i.v. e oral:

Comum: aumento de gamaglutamiltransferase.

Incomum: taquiarritmias ventriculares, hipotensão, edema, colite associada a antibióticos (em casos muito raros associada a complicações com risco para a vida), convulsões com diferentes manifestações clínicas (incluindo convulsões de grande mal), alucinações, alteração renal e insuficiência renal (devido à desidratação, especialmente em idosos com distúrbios renais pré-existentes).

“Em casos de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE

Os dados de superdose disponíveis são limitados. Doses únicas de até 1.200 mg e doses múltiplas de 600 mg de moxifloxacino durante 10 dias foram administradas a voluntários sadios, sem que fossem registrados efeitos adversos significativos. Em caso de superdose, recomenda-se tratamento sintomático adequado incluindo medidas do ECG de acordo com a condição clínica do paciente.

O emprego de carvão ativado precocemente após administração oral pode ser de utilidade na prevenção de aumento excessivo de exposição sistêmica ao moxifloxacino, em casos de superdosagem.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”



MS - 1.7056.0007
Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
CRF-SP nº 16532

Fabricado por:
Bayer Pharma AG
Leverkusen – Alemanha

Importado por:
Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1.100
04779-900 – Socorro - São Paulo, SP
C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15
www.bayerhealthcare.com.br

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM
REtenção DA RECEITA**

SAC 0800 7021241
sac@bayer.com



VE0114-CCDS19



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Não aplicável	Não aplicável	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP/VPS	Comprimidos revestidos com 400 mg de cloridrato de moxifloxacino