

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 ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 436,8 mg de cloridrato de moxifloxacino, correspondente a 400 mg de moxifloxacino. Excipientes: croscarmellose sódica, lactose, estearato de magnésio, celulose microcristalina, hipomelose, macrogol, dióxido de titânio e óxido férrico.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento:

Promira® é um antibiótico de amplo espectro. Desde que adequadamente indicado, os sinais e os sintomas da doença devem melhorar em um período mínimo de cinco dias de tratamento correto.

Cuidados de armazenamento:

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

Prazo de validade:

O prazo de validade está indicado na embalagem do produto e só poderá ser utilizado até o vencimento desse prazo. Após essa data perderá sua eficácia.

Gravidez e lactação:

Promira® não deve ser administrado a mulheres grávidas ou que estejam amamentando. "Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez, na vigência do tratamento ou após o seu término".

"Informe ao médico se estiver amamentando."

Cuidados de administração:

Os comprimidos devem ser tomados com um pouco de líquido, independentemente das refeições.

"Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento."

Interrupção do tratamento:

"Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico."

A interrupção do tratamento antes do prazo recomendado pelo seu médico pode provocar a piora da doença.

Reações adversas:

"Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis."

Promira® pode provocar reações adversas, sendo as mais comuns: superinfecções micóticas, dor de cabeça, tontura, distúrbio cardiovascular em pacientes com nível de potássio baixo no sangue, náuseas, vômitos, dores gastrintestinais e abdominais, diarreia, aumento de transaminase (enzima hepática). Estas reações adversas são comuns.

A seguinte reação adversa tem uma frequência maior nos pacientes tratados sequencialmente por via intravenosa e oral: aumento de gamaglutamiltransferase.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias:

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

Não se observou interação durante o tratamento concomitante com varfarina sobre a farmacocinética, o tempo de protrombina e outros parâmetros da coagulação.

A farmacocinética da digoxina não é significativamente alterada por moxifloxacino (e vice-versa).

A administração concomitante de carvão ativo e 400 mg de moxifloxacino oral reduz a disponibilidade do fármaco impedindo sua absorção. 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%).

Quando da administração simultânea de Promira® e antiácidos, minerais e polivitamínicos pode ocorrer a diminuição da absorção de moxifloxacino após a administração oral. Portanto, antiácidos, agentes anti-retrovirais (por exemplo, didanosina), e outros produtos contendo magnésio ou alumínio, sucralfato e agentes contendo ferro ou zinco devem ser ingeridos pelo menos quatro horas antes ou duas horas após a ingestão de uma dose oral de moxifloxacino.

O moxifloxacino pode ser aministrado independentemente da ingestão de alimentos.

"Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento."

Contra-indicações e Precauções:

Contra-Indicações

Promira® não deve ser tomado por pessoas com conhecida hipersensibilidade a qualquer componente de sua formulação ou aos derivados quinolônicos, nem por pacientes abaixo de 18 anos de idade. Também é contra-indicado durante a gravidez e amamentação.

Precauções

Durante o tratamento pode ocorrer alteração na habilidade para dirigir ou operar máquinas.

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 moxifloxacino deve ser interrompido e o tratamento médico instituído (por exemplo, para choque).

O moxifloxacino tem demonstrado prolongar o intervalo QT do eletrocardiograma de alguns pacientes. Informe seu médico caso apresente qualquer distúrbio cardiovascular.

Casos de hepatite fulminante potencialmente levando à insuficiência hepática (incluindo casos fatais) foram relatados com moxifloxacino Informe seu médico imediatamente antes de continuar o tratamento com moxifloxacino caso ocorram sintomas de insuficiência hepática.

Foram relatados casos de reações de pele bolhosa como síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica com o uso de moxifloxacino. Informe seu médico imediatamente antes de continuar o tratamento com moxifloxacino caso ocorram reações cutâneas e/ou da mucosa.

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

A ocorrência de colite 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 moxifloxacino. Medicamentos inibidores da peristalse são contra-indicados em pacientes que apresentem diarreia grave.

O moxifloxacino 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 tratados concomitantemente com corticosteróides. Ao primeiro sinal de dor ou inflamação dos tendões, a administração de Promira® deve ser suspensa, sendo necessário manter em repouso o membro afetado e consultar um médico.

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

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características

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*, *Bacilus 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.

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 (S. <i>pneumoniae</i> penicilino-resistente) e cepas resistentes a dois ou mais dos seguintes antibióticos: penicilina (CIM ≥ 2 µg/mL), cefalosporinas de 2ª geração (p.ex. cefuroxima), macrolídeos, tetraciclinas e trimetoprima/sulfametoxazol		
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupo A)*		
<i>Streptococcus milleri</i>		
<i>Streptococcus mitior</i>		
<i>Streptococcus agalactiae</i>		
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>		
<i>Streptococcus anginosus*</i>		
<i>Streptococcus constellatus*</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i> (inclusive cepas sensíveis à meticilina)*	<i>Staphylococcus aureus</i> (cepas resistentes a meticilina/ofloxacino)*	
<i>Staphylococcus cohnii</i>		
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (inclusive cepas sensíveis à meticilina)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (cepas resistentes à meticilina/ ofloxacino)*	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		
<i>Staphylococcus hominis</i>		
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>		
<i>Staphylococcus simulans</i>		
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>		
<i>Enterococcus faecalis*</i> (somente cepas sensíveis à vancomicina/gentamicina)		

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

* O moxifloxacino apresentou atividade *in vitro* com valores de CIM na faixa sensível em estafilococos meticilino-resistentes expressando somente o gene MecA. O uso de moxifloxacino não é recomendado se estas cepas foram identificadas.

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>Escherichia coli*</i>		
<i>Klebsiella pneumoniae*</i>		
<i>Klebsiella oxytoca</i>		
<i>Enterobacter aerogenes</i>		
<i>Enterobacter agglomerans</i>		
<i>Enterobacter cloacae*</i>		
<i>Enterobacter intermedius</i>		
<i>Enterobacter sakazaki</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 rettgeri</i>		
<i>Providencia stuartii</i>		

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

Sensível	Intermediário	Resistente
Anaeróbios		
<i>Bacteroides distasonis</i>		
<i>Bacteroides eggertii</i>		
<i>Bacteroides fragilis*</i>		
<i>Bacteroides ovatus</i>		
<i>Bacteroides thetaiotaomicron*</i>		
<i>Bacteroides uniformis</i>		
<i>Fusobacterium spp</i>		
<i>Peptostreptococcus spp*</i>		
<i>Porphyromonas spp</i>		
<i>Porphyromonas anaerobius</i>		
<i>Porphyromonas asaccharolyticus</i>		
<i>Porphyromonas magnus</i>		
<i>Prevotella spp</i>		
<i>Propionibacterium spp</i>		
<i>Clostridium perfringens*</i>		
<i>Clostridium ramosum</i>		

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 da área sobre a resistência de microrganismos são desejáveis, especialmente 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 permitem prever 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 doses únicas:

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

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, moxifloxacino 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_{0-90m} = 6 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 x CIM.

O moxifloxacino alcança concentrações elevadas em tecidos como pulmões (fluido epitelial, macrófagos alveolares, tecido biótico), os seios (seio maxilar e etmóide, pólipos nasais) e lesões inflamadas (fluido 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 glucuronídeo (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.

Idosos:

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 interétnicas:

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

Crianças:

A farmacocinética do moxifloxacino não foi estudada em pacientes pediátricos.

Alteração renal:

A farmacocinética do moxifloxacino não é alterada significativamente pela alteração renal (inclusive depuração de creatinina < 30 mL/min/1,73 m²) e em pacientes em diálise crônica, ou seja, hemodiálise e diálise peritoneal ambulatorial contínua.

Alteração hepática:

As concentrações plasmáticas 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 também 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 peri-arterial 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.

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
 - infecções complicadas de pele e anexos (incluindo infecções do pé diabético)

* *Streptococcus pneumoniae* multirresistentes, incluindo isolados conhecidos como S. pneumoniae resistente a penicilina e cepas resistentes a dois ou mais dos

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.

Aumentando-se a concentração de moxifloxacino, o prolongamento do intervalo QT pode aumentar a magnitude; portanto, a dose recomendada e a taxa 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 *torsade des 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 hipocalcemia não tratada e naqueles em uso de substâncias antiarrítmicas da classe IA (por exemplo, quinidina, procainamida) ou da classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol).

O moxifloxacino 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 anti-depressivos tricíclicos; em pacientes com condições vigentes pró-arrítmicas, como bradicardia clinicamente significativa ou isquemia miocárdica aguda; em pacientes com cirrose hepática pré-existente, uma vez que não se pode excluir o prolongamento do intervalo QT 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 de pele bolhosa 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 moxifloxacino. Nessa situação clínica, devem ser instaladas imediatamente as medidas terapêuticas adequadas. Medicamentos inibidores da peristalse são contra-indicados em pacientes que apresentem diarreia grave.

O moxifloxacino 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 tratados concomitantemente com corticosteróides. Ao primeiro sinal de dor ou inflamação, os pacientes devem interromper o tratamento e manter em repouso a(s) extremidade(s) afetada(s).

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

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.

Conseqüentemente, o uso de moxifloxacino durante a gravidez é contra-indicado.

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 moxifloxacino em lactantes é contra-indicado.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e o manejo de máquinas

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO

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

Anticídios, minerais e multivitâminas - A ingestão concomitante de moxifloxacino com anticídios, minerais e multivitâminas 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, anticídios, agentes anti-retrovirais (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 no 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 o 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 moxifloxacino pode ser administrado independentemente da ingestão de alimentos.

REAÇÕES ADVERSAS:

Seguem abaixo as reações adversas ao medicamento baseadas em todos os estudos clínicos com moxifloxacino 400 mg (oral e terapia seqüencial) classificadas por categoria de frequência CIOMS III (total de n = 12.984, incluindo n = 2.535 de estudos de terapia seqüencial; posição de dez/2005). 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: junho/2008) estão impressas em negrito e *italico*.

Descrição Clínica	Comum >1% a <10%	Incomum >0,1% a <1%	Rara >0,01% a <0,1%	Muito Rara <0,01%
Infecções e Infestações				
Superinfecções induzidas por antibiótico	Superinfecções micóticas			
Distúrbios do Sistema Linfático e Sanguíneo				
Alterações na contagem de células sanguíneas		Anemia Leucopenia(s) Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia		
Alterações na coagulação		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				
Reações agudas de hiper-sensibilidade		Reação alérgica Prurido Exantema Urticária Eosinofilia sanguínea	Reação anafilática / anafilactóide Edema alérgico / angioedema (incl. edema laríngeo, com potencial risco para a vida)	Choque anafilático / anafilactóide (com potencial risco para a vida)
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais				
Parâmetros laboratoriais alterados		Hiperlipidemia	Hiperglicemia Hiperuricemia	

Descrição Clínica	Comum >1% a <10%	Incomum >0,1% a <1%	Rara >0,01% a <0,1%	Muito Rara <0,01%
Distúrbios Psiquiátricos				
Alterações comportamentais		Reações de ansiedade Hiperatividade psicomotora / agitação	Labilidade emocional Depressão (<i>em casos muito raros potencialmente culminando em comportamento autodestrutivo</i>) Alucinações	Despersonalização Reações psicóticas (<i>potencialmente culminando em comportamento autodestrutivo</i>)
Distúrbios do Sistema Nervoso				
Alteração inespecífica da percepção periférica		Parestesia e disestesia	Hipoestesia	Hiperestesia
Distúrbios do olfato e do paladar		Distúrbios do paladar (incl. ageusia em casos muito raros)	Distúrbios do olfato (incl. anosmia)	
Hiperatividade neurológica	Cefaléia Tontura	Confusão e desorientação Distúrbios do sono Tremor Vertigens	Sonhos anormais Distúrbio da coordenação (incl. distúrbio da marcha, espec. devido à tontura ou vertigem; <i>em casos muito raros levando a queda com ferimento, espec. em idosos</i>) Convulsões com diferentes manifestações clínicas (incl. convulsões de grande mal)	
Hipoatividade neurológica		Sonolência	Atenção alterada Distúrbios da fala Amnésia	
Distúrbios Oculares				
Distúrbios oculares		Distúrbios visuais (especialmente decorrentes de reações do SNC)		
Distúrbios do Ouvido e Labirinto				
Distúrbios auditivos			Zumbido	
Distúrbios do Sistema Cardiovascular				
Distúrbios da repolarização	Prolongamento do intervalo QT em pacientes com hipocalcemia	Prolongamento do intervalo QT		
Arritmias inespecíficas		Palpitações Taquicardia		Arritmias inespecíficas
Arritmias ventriculares			Taquiarritmias ventriculares	<i>Torsade de Pointes* Parada cardíaca* (especialmente nos pacientes com condições pró-arrítmicas subjacentes graves tais como: bradicardia clinicamente significativa, isquemia miocárdica aguda)</i>
Sintomas cardiovasculares inespecíficos		Vasodilatação	Síncope Hipertensão Hipotensão	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Sintomas respiratórios inespecíficos		Dispnéia (incluindo condições asmáticas)		
Distúrbios Gastrointestinais				
Sintomas Gastrintestinais	Náuseas Vômitos Dores gastrintestinais e abdominais	Anorexia Constipação Dispepsia Flatulência Gastroenterite (exceto gastroenterite erosiva) Aumento da amilase	Disfagia Estomatite	
Diarréias induzidas por antibiótico	Diarréia		Colite associada a antibiótico (em casos muito raros associada a complicações com risco para a vida)	
Distúrbios Hepatobiliares				
Reações hepáticas leves a moderadas	Aumento de transaminases	Alteração hepática (incl. aumento de LDH) Aumento de bilirrubina Aumento da gama-glutamil-transferase Aumento da fosfatase alcalina sérica		
Reações hepáticas graves		Icterícia Hepatite (predominantementeste colestática)		<i>Hepatite fulminante potencialmente levando à insuficiência hepática com risco para a vida do paciente (incluindo casos fatais)</i>
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo				
Reações de pele bolhosa				<i>Reações de pele bolhosa como Síndrome de Stevens-Johnson ou Necrólise Epidérmica Tóxica (potencial risco para a vida)</i>

Descrição Clínica	Comum >1% a <10%	Incomum >0,1% a <1%	Rara >0,01% a <0,1%	Muito Rara <0,01%
Distúrbios Musculoesqueléticos, do Tecido Conjuntivo e dos Ossos				
Distúrbios dos tendões			Tendinite	<i>Ruptura do tendão</i>
Distúrbios articulares e musculares inespecíficos		Artralgia Mialgia	Aumento do tônus muscular e câibras	Artrite <i>Distúrbio da marcha (causado por sintomas musculares, dos tendões ou articulares) Exacerbação dos sintomas de miastenia grave</i>
Distúrbios Renais e Urinários				
Alteração renal		<i>Desidratação (causada por diarreia ou ingestão reduzida de líquidos)</i>	Alteração renal Insuficiência renal (devida à desidratação espec. em idosos com distúrbios renais pré-existentis)	
Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração				
Sensação geral de doença		Mal-estar Dor inespecífica Sudorese		
Reações no local da infusão	Reações no local da injeção e infusão	(Trombo-)flebite no local da infusão		
Distúrbios gerais			Edema	

As reações adversas a seguir têm uma frequência maior nos pacientes tratados seqüencialmente por via i.v. e oral:
Comuns: aumento de gamaglutamiltransferase.
Incomuns: 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 por motivo de desidratação, especialmente em idosos com distúrbios renais pré-existentis).

POSOLOGIA
Dose (adultos): A dose recomendada de moxifloxacino é de 400 mg uma vez por dia (1 comprimido revestido corresponde a 250 mL de solução para infusão) 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 de infecções das vias respiratórias superiores e inferiores 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 seqüencial (tratamento intravenoso seguido de tratamento oral): 7 - 21 dias
• Infecções intra-abdominais complicadas: duração total do tratamento para o tratamento seqüencial (tratamento intravenoso seguido de tratamento oral): 5 - 14 dias

Promira® 400 mg comprimidos e Promira® 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.
Idosos - Não é necessário ajuste de dose em idosos.
Crianças - A eficácia e a segurança do moxifloxacino em crianças e adolescentes não foram estabelecidas (veja também contra-indicações).
Diferenças étnicas - Não é necessário ajuste de dose em grupos étnicos.
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).
Alteração renal - É desnecessário o ajuste de dose em pacientes com alteração da função renal (inclusive depuração da creatinina ≤ 30 mL/min/1,73m²) e em pacientes em diálise crônica, isto é, hemodíalise e diálise peritoneal contínua ambulatorial.

SUPERDOSAGEM
Os dados de superdose disponíveis são limitados. Doses únicas de até 1.200 mg e doses múltiplas de 600 mg de moxifloxacino foram administradas durante 10 dias 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.
MS - 1.7056.0007
Farm. Resp.: Dr. Bráulio Lordêllo
CRF-SP nº 9496

Fabricado por:
Bayer Schering Pharma AG
Leverkusen – NRW – Alemanha
Importado por:
Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1.100 - Socorro
04779-900 – São Paulo, SP
C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15
www.bayerscheringpharma.com.br

Venda Sob Prescrição Médica - Só Pode Ser Vendido com Retenção da Receita.
SAC 0800 7021241
sac@bayerhelthcare.com
Lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.
VE0110-1008

Bayer

