

adequadas.

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

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

Não é recomendado o tratamento com comprimidos de 400 mg de moxifloxacino em pacientes com doença inflamatória pélvica complicada (ex. associada com 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.

Consequentemente, 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 sobre lactantes. Portanto, o uso de moxifloxacino em lactantes é contraindicado.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e o manejo de máquinas

A incidência de reações do SNC observada nos estudos clínicos foi baixa. Entretanto, os pacientes devem estar atentos em verificar como reagem antes de dirigir ou operar máquinas.

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, glibenclamida, itraconazol, digoxina, morfina, probenecida. Não são necessários ajustes de dose para estes compostos.

Anticídios, minerais e multivitaminas. - A ingestão concomitante de moxifloxacino com anticídios, 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, anticídios, agentes anti-retrovirais (p.ex. 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 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 Cmax da digoxina em aproximadamente 30% no estado de equilíbrio sem afetar a AUC 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. Portanto, o moxifloxacino pode ser administrado independentemente da ingestão de alimentos.

EFEITOS INDESEJÁVEIS:

Seguem abaixo as reações adversas ao medicamento baseadas em todos os estudos clínicos com moxifloxacino 400 mg (oral e terapia sequencial) classificadas por categoria de frequência CIMS III (total de n = 12.964, incluindo n = 2.535 de estudos de terapia sequencial, 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: setembro/2006) estão impressas em **negrito e itálico**.

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 hipersensibilidade		Reação alérgica Prurido Eruzione cutânea Urticária Eosinofilia sanguínea	Reação anafilática / anafilatoide Edema alérgico / angioedema (incl. edema laríngeo, com potencial risco de vida)	Choque anafilático/anafilatoide (com potencial risco de vida)
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais				
Parâmetros laboratoriais alterados		Hiperlipidemia	Hiperglicemia Hiperuricemia	
Distúrbios Psiquiátricos				
Alterações comportamentais		Reações de ansiedade Hiperatividade Desorientação psicomotora / agitação	Labilidade emocional Depressão (em casos muito raros potencialmente culminando em comportamento autodestrutivo) Alucinação	Despersonalização Reações psicóticas (potencialmente culminando em comportamento autodestrutivo)
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	Cefaleia Tontura	Contusão e desorientação Distúrbios do sono Tremor Vertigens	Sonhos anormais Coordenação alterada (incl. distúrbio da marcha, espec. devido à tontura ou vertigem; em casos muito raros levando a queda com risco de vida) 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	Torção de Pontes* Parada cardíaca* <i>* especialmente nos pacientes com condições pré-arrítmias subjacentes tais como: bradicardia clinicamente significativa, isquemia miocárdica aguda)</i>
Sintomas cardiovasculares inespecíficos		Vasodilatação	Síncope Hipertensão Hipotensão	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Sintomas respiratórios inespecíficos		Dispneia (incluindo condições asmáticas)		
Distúrbios Gastrointestinais				
Sintomas Gastrointestinais	Náuseas Vômitos Dor gastrointestinal e abdominal	Anorexia Constipação Dispepsia Flatulência Gastroenterite (exceto gastroenterite erosiva) Aumento da amilase	Disfagia Estomatite	
Diarreias induzidas por antibiótico	Diarreia		Colite associada a antibiótico (em casos muito raros associada a complicações com risco de vida)	
Distúrbios Hepatobiliares				
Reações hepáticas leves a moderadas	Aumento de transaminases	Comprometimento hepático (incl. aumento de LDH) Aumento de bilirrubina Aumento da gama-glutamyltransferase Aumento da fosfatase alcalina sérica		
Reações hepáticas graves			Icterícia Hepatite (predominantemente colestática)	Hepatite fulminante podendo levar a insuficiência hepática potencialmente fatal

Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo				
Reações de pele bolhosa				Reações de pele bolhosa como Síndrome de Stevens-Johnson ou Necrólise Epidérmica Tóxica (potencial risco de vida)
Distúrbios Musculoesqueléticos, do Tecido Conjuntivo e dos Ossos				
Distúrbios dos tendões			Tendinite	Ruptura do tendão
Distúrbios articulares e musculares inespecíficos		Artralgia Mialgia	Aumento do tônus muscular e câlbras	Artrite Distúrbio da marcha causado inespecíficos por sintomas musculares, dos tendões ou articulares)
Distúrbios Renais e Urinários				
Comprometimento renal		Desidratação (causada por diarreia ou ingestão reduzida de líquidos)	Comprometimento renal (insuficiência renal devido à desidratação espec. em idosos com problemas renais pré-existent)	
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	

Os efeitos indesejáveis a seguir têm uma frequência maior nos pacientes tratados sequencialmente por via I.V. e oral:

Comuns: aumento de gama-glutamyltransferase.

Incomuns: taquiarritmias ventriculares, hipotensão, vasodilatação, colite associada a antibióticos (em casos muito raros associada a complicações com risco de vida), convulsões com diferentes manifestações clínicas (incl. convulsões de grande mal), alucinações, comprometimento renal (que em alguns casos pode levar a insuficiência renal por motivo de desidratação, especialmente em idosos com distúrbios renais pré-existent).

POSOLOGIA

Dose (adultos): A dose recomendada de moxifloxacino é de 400 mg (comprimidos ou solução para infusão) uma vez por dia para as indicações mencionadas acima e não deve ser ultrapassada.

Duração do tratamento: A duração do tratamento deve ser determinada pela gravidade da infecção ou pela resposta clínica. As recomendações gerais para o tratamento de infecções das vias respiratórias superiores e inferiores são as seguintes:

Comprimidos:

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

Infecções complicadas da pele e anexos: duração total do tratamento para o tratamento sequencial (tratamento intravenoso seguido de tratamento oral); 7 - 21 dias.

O cloridrato de moxifloxacino 400 mg comprimidos foi avaliado 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 água, 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 contraindicações).

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

Insuficiência hepática - Não é necessário ajuste de dose em pacientes com a função hepática comprometida (veja também Advertências e Precauções com relação ao uso em pacientes *Child-Pugh C*).

Insuficiência renal - É desnecessário o ajuste de dose em pacientes com comprometimento da função renal (incluindo clearance da creatinina < 30 ml/min/1,73m²) e em pacientes em diálise crônica, isto é, hemodíalise e diálise peritoneal contínua ambulatorial.

DADOS PRÉ-CLÍNICOS DE SEGURANÇA

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 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, conseqüentemente, prolongar o intervalo QT. Estudos toxicológicos realizados em cães usando doses orais > 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 > 200 mg/l (mais de 30 vezes o nível terapêutico após administração intravenosa), foram observadas arritmias 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 IV) 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. Houve um aumento da incidência de abortos em macacos e coelhos em concentrações terapêuticas humanas. Em ratos, pesos letais 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.

SUPERDOSE

Os dados de superdose disponíveis são limitados. Doses únicas de até 1.200 mg e doses múltiplas de 600 mg 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 durante a absorção após administração oral pode ser de utilidade na prevenção de aumento excessivo de exposição sistêmica ao moxifloxacino.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA

Registro M.S. nº 1.0235.1054
Farm. Resp.: Dr. Ronael Caza de Dio
CRF-SP nº 19.710

EMS S/A.
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, km 08
Bairro Chacara Assay
Hortolândia/SP - CEP 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA



"Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho"