cloridrato de moxifloxacino

Bula para o profissional de saúde

Comprimido revestido

400mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de moxifloxacino

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido 400 mg: embalagem com 5 ou 7 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:
cloridrato de moxifloxacino..... 436,4 mg*
excipientes**.....1 comprimido
* Cada 436,4 mg de cloridrato de moxifloxacino, equivalem a 400 mg de moxifloxacino base.
** Excipientes: lactose monoidratada, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, hipromelose, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio, macrogol, álcool polivinílico, copovidona, caulim, laurilsulfato de sódio, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento 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 ≥ 2 µg/mL), cefalosporinas de 2ª 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		
Gardnerella vaginalis		
*Streptococcus pneumoniae** inclusive cepas de *Streptococcus pneumoniae* multirresistentes [MDRSP], incluindo cepas conhecidas como PRSP (*S. pneumoniae* 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 trimetroprima/sulfametoxazol		

Streptococcus pyogenes (grupo A)*		
Grupo *Streptococcus milleri (S.anginosus*, S. constellatus*,* e *S. intermedius*)*		
Grupo *Streptococcus viridans (S.viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophilus, S. constellatus)*		
Streptococcus agalactiae		
Streptococcus dysgalactiae		
Staphylococcus aureus (cepas sensíveis à meticilina)*		*Staphylococcus aureus* (cepas resistentes a meticilina/ofloxacino)+
Staphylococci coagulase negativa (*S. cohnii, S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis, S. saprophyticus, S. simulans)* cepas sensíveis à meticilina		*Staphylococci* coagulase negativa (*S. cohnii, S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis, S. saprophyticus, S. simulans)* cepas resistentes à meticilina
	*Enterococcus faecalis** (somente cepas sensíveis à vancomicina/gentamicina)	
	*Enterococcus avium**	
	*Enterococcus faecium**	

* A eficácia clínica foi demonstrada para cepas sensíveis em indicações clínicas aprovadas.
+ O cloridrato de 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		
Haemophilus influenzae (incluindo cepas β-lactamase negativas e positivas)*		
*Haemophilus parainfluenzae**		
Moraxella catarrhalis (incluindo cepas β-lactamase negativas e positivas)*		
Bordetella pertussis		
*Legionella pneumophila**	*Escherichia coli**	
Acinetobacter baumanii	*Klebsiella pneumoniae**	
	Klebsiella oxytoca	
	*Citrobacter freundii**	
	Enterobacter species *(E. aerogenes, E. intermedius, E. sakazaki)*	
	*Enterobacter cloacae**	
	Pantoea agglomerans	
		Pseudomonas aeruginosa
	Pseudomonas fluorescens	
	Burkholderia cepacia	

	Stenotrophomonas maltophilia	
	*Proteus mirabilis**	
Proteus vulgaris		
	Morganella morganii	
	*Neisseria gonorrhoeae**	
	Providencia species *(P. rettgeri, P. stuartii)*	

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

Sensível	**Intermediário**	**Resistente**
Anaeróbios		
	Bacteroides sp (B. fragilis, B. distasoni*, B. thetaiotaomicron*, B. ovatus*, B. uniformis*, B. vulgaris*)*	
Fusobacterium spp		
	*Peptostreptococcus spp**	
Porphyromonas spp		
Prevotella spp		
Propionibacterium spp		
	*Clostridium sp**	

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

Sensível	**Intermediário**	**Resistente**
Atípicos		
*Chlamydia pneumoniae**		
*Chlamydia trachomatis**		
*Mycoplasma pneumoniae**		
Mycoplasma hominis		
Mycoplasma genitalium		
Coxiella burnettii		

* 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 cloridrato de moxifloxacino.
Em pacientes que necessitam de hospitalização os parâmetros de ASC/CIM_{90} maiores que 125 e C_{max}/CIM_{90} de 8 - 10 são preditivos a cura clínica (*Schentag*). Em pacientes ambulatoriais estes parâmetros indiretos geralmente são menores, ou seja, ASC/CIM_{90} 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/	313	32,5	279	23,6
CIM_{90} 0,25 mg/	156	16,2	140	11,8
CIM_{90} 0,5 mg/	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, reparo 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 ß-lactâmicos e macrolídeos. Estudos em modelos 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 ao 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 fluoroquinolonas. Contudo, alguns microrganismos gram-positivos e anaeróbios resistentes a outras fluoroquinolonas 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 fluoroquinolonas, este efeito não é clinicamente relevante. Portanto, o cloridrato de 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_{norm} = 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), nos seios (seio maxilar e etmoide, 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 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 média de aproximadamente 12 horas. A depuração média aparente total 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, sem 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 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 item 5. 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 fluoroquinolonas, 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 fluoroquinolonas 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 fluoroquinolonas sobre o desenvolvimento esquelético (veja item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - 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.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.
Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Hipersensibilidade
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 cloridrato de moxifloxacino deve ser interrompido e o tratamento médico instituído (por exemplo, para choque).
Casos de isquemia miocárdica aguda, com ou sem infarto do miocárdio, como parte de uma reação de hipersensibilidade (síndrome de Kounis) também foram relatados (veja o item "Reações Adversas"). No caso de síndrome de Kounis durante o tratamento com moxifloxacino, interrompa o uso de Avalox® (cloridrato de moxifloxacino) imediatamente.

Foram relatados casos de reações bolhosas de pele como síndrome de *Stevens-Johnson* ou necrólise epidérmica tóxica com o uso de cloridrato de moxifloxacino (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser orientados a consultarem seus médicos imediatamente antes de continuar o tratamento, em caso de ocorrência de reações cutâneas e/ou da mucosa.

- Distúrbios cardíacos
O cloridrato de 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 e a velocidade de infusão (400 mg em 60 minutos) recomendadas 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 cloridrato de 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 cloridrato de moxifloxacino deve ser evitado, por falta de experiência clínica com o fármaco, nas seguintes populações de pacientes:
- em pacientes com conhecido prolongamento do intervalo QT;
- em pacientes com hipocalemia não tratada;
- em pacientes em uso de substâncias antiarrítmicas da classe IA (por exemplo, quinidina, procainamida) ou da classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol);
O cloridrato de 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 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 preexistente nestes pacientes; em mulheres e pacientes idosos, uma vez que ambos são mais suscetíveis a medicamentos que prolongam o intervalo QTc.

- **Distúrbios hepatobiliares**
Casos de hepatite fulminante potencialmente levando à insuficiência hepática (incluindo casos fatais) foram relatados com cloridrato de moxifloxacino (veja item 9. 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.

- Convulsões
O tratamento com fluoroquinolonas pode provocar crises convulsivas. As fluoroquinolonas devem ser utilizadas com cautela em pacientes com distúrbios conhecidos ou suspeitos do SNC (por exemplo, limiar convulsivo diminuído, antecedentes de convulsão, redução do fluxo sanguíneo cerebral, lesão cerebral ou acidente vascular cerebral) que possam predispor a convulsões ou reduzir o limiar convulsivo.

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

- Miastenia grave
O cloridrato de moxifloxacino deve ser utilizado com cautela em pacientes com miastenia grave, pois os sintomas podem ser exacerbados.

- Tendinite e ruptura de tendão

Podem ocorrer tendinite e ruptura de tendão (predominantemente do tendão de Aquiles), algumas vezes bilateral, com tratamento com fluoroquinolonas, incluindo moxifloxacino, inclusive nas primeiras 48 horas de tratamento. Foram relatados casos até vários meses após o término do tratamento. O risco de tendinopatia pode estar aumentado em pacientes idosos, durante atividade física intensa, em pacientes recebendo tratamento concomitante com corticosteroides, em pacientes com insuficiência renal e pacientes com transplantes de órgãos sólidos.

Ao primeiro sinal de tendinite (por exemplo, edema doloroso, inflamação), a extremidade afetada deve ser colocada em repouso, qualquer exercício físico inapropriado deve ser evitado, um médico deve ser consultado e o tratamento com o antibiótico deve ser suspenso.

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

- Doença inflamatória pélvica complicada
Não é recomendado o tratamento com comprimidos revestidos de 400 mg de cloridrato 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.

- Infecções MRSA
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 item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacodinâmicas).

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

- Neuropatia periférica
Casos de polineuropatia sensorial ou sensório motora resultando em parestesia, hipoestesia, disestesia ou fraqueza foram relatados em pacientes que receberam fluoroquinolonas incluindo cloridrato de moxifloxacino. Pacientes em tratamento com cloridrato de moxifloxacino 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 9. REAÇÕES ADVERSAS).

- Reações psiquiátricas
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 9. REAÇÕES ADVERSAS). Casos em que o paciente desenvolve estas reações, o cloridrato de moxifloxacino deve ser descontinuado e medidas apropriadas devem ser instituídas. Recomenda-se cautela, caso o cloridrato de moxifloxacino seja utilizado em pacientes psicóticos ou em pacientes com histórico de doença psiquiátrica.

- Infecções do trato genital
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 à 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.

- Disglicemia
Assim como ocorre com todas as fluoroquinolonas, foram relatados distúrbios na glicose sanguínea, incluindo hipoglicemia e hiperglicemia, com o uso de cloridrato de moxifloxacino. Em pacientes tratados com cloridrato de moxifloxacino, ocorreu disglicemia principalmente em pacientes idosos com diabetes em tratamento concomitante com um agente hipoglicemiante oral (por exemplo, sulfonilureia) ou com insulina. Em pacientes diabéticos, é recomendado monitoramento cuidadoso da glicose sanguínea (veja item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

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

Estudos epidemiológicos relatam um aumento do risco de aneurisma e dissecção da aorta após a ingestão de fluoroquinolonas, particularmente na população idosa. Portanto, as fluoroquinolonas devem ser usadas apenas após avaliação cuidadosa do benefício-risco e após consideração de outras opções terapêuticas em pacientes com história familiar positiva de aneurisma, ou em pacientes diagnosticados com aneurisma aórtico preexistente e/ou dissecção aórtica, ou na presença de outros fatores de risco ou condições predisponentes para aneurisma e dissecção da aorta (por exemplo, síndrome de *Marfan*, síndrome de *Ehlers-Danlos* vascular, arterite de *Takayasu*, arterite de células gigantes, doença de *Behçet*, hipertensão, aterosclerose conhecida). Em caso de dor súbita abdominal, no peito ou nas costas, os pacientes devem ser aconselhados a consultar imediatamente um médico.

- Gravidez e lactação
- Gravidez: o uso seguro de cloridrato de moxifloxacino em mulheres grávidas não foi estabelecido. Foram descritas lesões articulares reversíveis em crianças tratadas com algumas fluoroquinolonas, 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.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Lactação: assim como outras fluoroquinolonas, cloridrato de 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 lactação ou lactantes. Portanto, o uso de cloridrato de moxifloxacino 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 9. REAÇÕES ADVERSAS).
Atenção: Contém 195,40 mg de lactose/comprimido revestido.
Atenção: Contém os corantes óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.
Atenção: o uso incorreto deste medicamento pode causar falha no tratamento.
Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Para as seguintes substâncias foi comprovada a ausência de interação clinicamente relevante com cloridrato de 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 cloridrato de moxifloxacino 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 nestas preparações. 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 RNI** (Razão Normativa Internacional): São descritos casos de aumento da atividade anticoagulante em pacientes recebendo anticoagulantes concomitantemente com antibióticos, incluindo cloridrato de 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 cloridrato de moxifloxacino e a varfarina, deve-se monitorar a RNI e, se necessário, ajustar a dose do anticoagulante oral de modo apropriado.

- **Digoxina** - A farmacocinética da digoxina não é significativamente alterada pelo 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 cloridrato 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 carvão ativado apenas reduz ligeiramente a exposição sistêmica (aproximadamente 20%).

- **Alimentos e produtos lácteos** - A absorção do cloridrato de moxifloxacino não foi alterada pela ingestão de alimentos (incluindo produtos lácteos). Portanto, o cloridrato de moxifloxacino pode ser administrado independentemente da ingestão de alimentos.

-Interações com álcool e nicotina
Não são conhecidas interações entre cloridrato de moxifloxacino e álcool ou nicotina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data da 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.

O cloridrato de moxifloxacino é um comprimido revestido, oblongo, de coloração salmão, com vinco em uma das faces e isento de partículas estranhas.

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 cloridrato de moxifloxacino 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 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 líquido, independentemente das refeições.

Dose esquecida: Em caso de esquecimento da tomada de uma dose, esta deve ser tomada assim que o paciente se lembrar, desde que seja até 8 horas antes da tomada da próxima dose. Se faltar menos de 8 horas para a tomada do próximo comprimido a dose esquecida não poderá ser tomada e o tratamento continuará como prescrito no horário da próxima dose programada. Não se deve tomar duas doses para compensar a dose esquecida.

- Informações adicionais para populações especiais:
Crianças e adolescentes - A eficácia e a segurança do moxifloxacino em crianças e adolescentes não foram estabelecidas (veja também item 4. 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 item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES com relação ao uso em pacientes com cirrose hepática).

Pacientes com alteração renal - Não é necessário 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 (≥1/100 a < 1/10), incomum (≥1/1.000 a <1/100), rara (≥1/10.000 a <1/1.000) e muito rara (< 1/10.000).

Classificação por sistema corpóreo (MedDRA)	**Comum**	**Incomum**	**Rara**	**Muito rara**	**Desconhecida**
Infecções e Infestações	Superinfecções micóticas				
Distúrbios do Sistema Linfático e Sanguíneo		Anemia Leucopenia(s) Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia Tempo de protrombina aumentado/ aumento de RNI	Nível anormal de tromboplastina	Nível de protrombina aumentado/ diminuição de RNI Anomalias no valor de protrombina/ RNI	
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)	
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 Distúrbios da fala Amnésia Neuropatia periférica e polineuropatia	Hiperestesia	
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 hipocalemia	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)**	Síndrome de Kounis#
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		Dispneia (incluindo condições asmáticas)			
Distúrbios Gastrintestinais	Náuseas Vômitos Dores gastrintestinais e abdominais Diarreia	Diminuição de apetite e de ingestão de alimentos Constipação Dispepsia Flatulência Gastroenterite (exceto	Disfagia Estomatite Colite associada a antibiótico (em casos muito raros associada a complicações com risco para a vida)		

		gastroenterite erosiva) Aumento da amilase			
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		**DESIDRATA-ÇÃO (CAUSA-DA POR DIARREIA OU INGESTÃO REDUZIDA DE LÍQUIDOS)**	Alteração renal Insuficiência renal (devida à desidratação espec. em idosos com distúrbios renais preexistentes)		
Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração		Mal-estar Dor inespecífica Sudorese	Edema		

#Isquemia miocárdica aguda, com ou sem infarto do miocárdio, como parte de uma reação de hipersensibilidade (veja o item "Advertências e precauções").

Em casos isolados, algumas reações adversas medicamentosas graves podem ser de longa duração (> 30 dias) e incapacitantes, tais como: tendinite, ruptura de tendão, distúrbios musculoesqueléticos e outras reações que afetam o sistema nervoso, incluindo distúrbios psiquiátricos e dos sentidos.

As reações adversas a seguir têm uma frequência maior nos pacientes tratados sequencialmente por via I.V.(intravenosa) e oral:

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

"Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa."

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 superdose.

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

Registro: 1.0043.1183

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 20/12/2024.

Registrado e produzido por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Rod. Pres. Castello Branco, 3565 – Itapevi – SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
euroatende@eurofarma.com
0800-704-3876

PAPEL
RECICLÁVEL

Histórico de alterações da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/01/2017	0104415170	10459 – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP/VPS	400mg Comprimido revestido
03/04/2017	0529550175	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	400mg Comprimido revestido
25/04/2018	0325438181	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	3.Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas Dizeres legais	VPS	400mg Comprimido revestido
30/10/2019	2640921196	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções	VPS	400mg Comprimido revestido
06/02/2020	0377713208	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	3.Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas	VPS	400mg Comprimido revestido
01/03/2021	0806187214	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	9. Reações Adversas	VPS	400mg Comprimido revestido
07/02/2022	0468527222	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	4. Contraindicações 8. Posologia e modo de usar	VPS	400mg Comprimido revestido
30/12/2022	5110998221	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres legais	VPS	400mg Comprimido revestido

Não aplicável	Não aplicável	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações Adversas Dizeres legais	VPS	400mg Comprimido revestido