BULA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

cloridrato de moxifloxacino

“Medicamento Genérico - Lei nº 9.787, de 1999”

Solução para infusão

1,6 mg/mL

cloridrato de moxifloxacino

"Medicamento Genérico - Lei n° 9.787, 1999"

FORMA FARMACÊUTICA
Solução para infusão, incolor, estéril e apirogênica.

APRESENTAÇÃO
cloridrato de moxifloxacino - solução para infusão intravenosa 1,6 mg/mL: embalagem contendo bolsa de polipropileno (PP) com 250 mL.
Cada bolsa de 250 mL contém 436,8 mg de cloridrato de moxifloxacino correspondente a 400 mg de moxifloxacino.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INTRAVENOSO E INDIVIDUALIZADO

USO ADULTO

(SISTEMA FECHADO) - Bolsa de Polipropileno (PP)

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução, contém:
moxifloxacino..... 1,6 mg
excipientes q.s.p.....1 mL

Excipientes: cloreto de sódio (0,8 %), hidróxido de sódio[a], ácido clorídrico[a] e água para injetáveis.
[a] = para ajuste de pH

Conteúdo de sódio (Na^+) = 137 mg/mL
Conteúdo de cloro (Cl-) = 137 mg/mL

Osmolaridade = 274 mOsm/L

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
1. INDICAÇÕES
O cloridrato de moxifloxacino, solução para infusão intravenosa é indicado para o tratamento das seguintes infecções bacterianas causadas por cepas sensíveis:
• pneumonia adquirida na comunidade (PAC) incluindo PAC causada por cepas multirresistentes*;
• infecções complicadas de pele e anexos (inclusive infecções do pé diabético);
• infecções intra-abdominais complicadas, incluindo infecções polimicrobianas como abscessos.
**Streptococcus pneumoniae* multirresistente, 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 trimetoprima/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.

[+] 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 pneumophilia	*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		
*Legionella pneumophila**		
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.

Em pacientes que necessitam de hospitalização, os parâmetros de ASC/CIM_{90} maiores que 125 e $Cmax/CIM_{90}$ de 8 - 10 são preditivos à 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]	$C_{máx}/CIM_{90}$ [a)]	ASCI [h]	$C_{máx}/CIM_{90}$
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.

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

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 quinolonas. Contudo, alguns microrganismos Gram-positivos e anaeróbios resistentes a outras quinolonas são sensíveis ao moxifloxacino.

- Efeito sobre a flora intestinal em humanos

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

- Propriedades Farmacocinéticas

- Absorção e biodisponibilidade

Após a administração oral o moxifloxacino é rápida e quase completamente absorvido.

A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 91%. A farmacocinética é linear em doses únicas na faixa de 50 - 1200 mg e até 600 mg administrados uma vez ao dia durante 10 dias. O estado de equilíbrio é alcançado dentro de 3 dias. Após uma dose oral de 400 mg são alcançadas concentrações máximas de 3,1 mg/L dentro de 0,5 - 4 h após a administração. As concentrações plasmáticas máxima e mínima no estado de equilíbrio (400 mg uma vez ao dia) foram de 3,2 e 0,6 mg/L, respectivamente. A administração concomitante de moxifloxacino com alimentos prolonga ligeiramente o tempo para alcançar as concentrações máximas em aproximadamente 2 horas e reduz ligeiramente as concentrações máximas em aproximadamente 16%. A extensão da absorção permaneceu inalterada. Como a ASC/CIM prevê melhor a eficácia antimicrobiana de quinolonas, este efeito não é clinicamente relevante. Portanto, 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 (ASCnorm = 6 kg.h/L) é elevada, com um volume de distribuição no estado de equilíbrio (Vss) de aproximadamente 2 L/kg. Na saliva pode 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 m2) e em pacientes em diálise crônica, ou seja, hemodiálise e diálise peritoneal ambulatorial contínua.
- Pacientes com alteração hepática:
As concentrações plasmáticas de moxifloxacino de pacientes com alteração hepática leve a grave (Child-Pugh A a C) não revelaram diferenças clinicamente relevantes comparado com voluntários saudáveis ou pacientes com função hepática normal, respectivamente (veja "Advertências e Precauções" para uso em pacientes com cirrose hepática).
- Dados de segurança pré-clínicos
Em um estudo de tolerabilidade local realizado em cães, não foram observados sinais de intolerância local quando moxifloxacino foi administrado intravenosamente. Após injeção intra-arterial foram observadas alterações inflamatórias envolvendo o tecido mole 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Gravidez e lactação.

Também é contraindicado durante a gravidez e amamentação.

Atenção: risco para mulheres grávidas.

Atenção: Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Atenção: Produto de uso exclusivo por adultos. O uso por crianças representa risco à saúde.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em alguns casos, podem ocorrer reações alérgicas ou de hipersensibilidade após a primeira administração, e nesse caso o médico deve ser imediatamente contatado. Em casos muito raros, reações anafiláticas podem progredir até o choque, potencialmente letal, algumas vezes após a primeira administração. Nesses casos, o tratamento com cloridrato de moxifloxacino deve ser interrompido e o tratamento médico instituído (por exemplo, para choque).

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 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, pacientes com hipocalemia 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 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.

Atenção: Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

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

Foram relatados casos de reações bolhosas de pele como síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica com o uso de cloridrato de moxifloxacino (veja item "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.

O tratamento com quinolonas pode provocar crises convulsivas. As quinolonas devem ser utilizadas 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 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.

O cloridrato de 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 em tratamento concomitante com corticosteroides; foram relatados casos que ocorreram até vários meses após o término do tratamento. Ao primeiro sinal de dor ou inflamação, os pacientes devem interromper o tratamento e manter em repouso a(s) extremidade(s) afetada(s).

Quinolonas demonstraram causar reações de fotossensibilidade em pacientes. No entanto, em estudos pré-clínicos 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.

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.

Nos pacientes em que a ingestão de sódio é uma preocupação médica (pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, síndrome nefrótica etc.), deve-se considerar o acréscimo de sódio proveniente da solução para infusão. Para informações sobre a quantidade de cloreto de sódio presente na solução para infusão intravenosa, veja o item "Composição".

Atenção: Este medicamento contém 34 mmol de sódio/250 mL (137 mg/mL) da solução para infusão, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

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

Atenção: 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.

Casos de polineuropatia sensorial ou sensório-motora resultando em parestesia, hipoestesia, disestesia ou fraqueza foram relatados em pacientes que receberam quinolonas 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 "Reações Adversas").

Reações psiquiátricas podem ocorrer mesmo após a primeira administração de fluoroquinolonas, incluindo moxifloxacino. Em casos muito raros, depressão ou reações psicóticas podem evoluir para pensamentos suicidas ou comportamento autodestrutivo como tentativas de suicídio (veja item "Reações Adversas"). Casos em que o paciente desenvolve estas reações, cloridrato de moxifloxacino deve ser descontinuado e medidas apropriadas devem ser instituídas.

Atenção: Este medicamento pode causar depressão, psicose, ideias suicidas, tentativas de suicídio e suicídio. O médico deverá avaliar o risco/benefício da continuação do tratamento.

Recomenda-se cautela, caso cloridrato de moxifloxacino seja utilizado em pacientes psicóticos ou em pacientes com histórico de doença psiquiátrica.

Devido à prevalência generalizada e crescente de infecções por *Neisseria gonorrhoeae* resistente à fluoroquinolonas, a monoterapia com moxifloxacino deve ser evitada em pacientes com doença inflamatória pélvica, salvo se *N. gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas puder ser excluída. Caso *N. gonorrhoeae* resistente 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. Os pacientes devem ser orientados a procurar um oftalmologista imediatamente em caso de alterações na visão ou algum outro sintoma ocular.

Disglicemia

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

- Gravidez e lactação

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

Atenção: risco para mulheres grávidas.

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

- Lactação: assim como outras quinolonas, 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.

Atenção: Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

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

Atenção: Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

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.

- 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 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%).

- Interações com álcool e nicotina

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O cloridrato de moxifloxacino, deve ser conservado na embalagem original em temperatura ambiente (entre 15°C e 30 °C). Manter a bolsa protegida dentro da embalagem até o momento do uso.

Nessas condições a solução é estável por 24 meses a partir da data de fabricação, descrito na embalagem externa, antes da abertura da bolsa. Usar imediatamente após a abertura. Se não for usada imediatamente, nas condições de armazenamento recomendadas, não se garantem a eficácia e principalmente a segurança de uso de cloridrato de moxifloxacino, solução para infusão.

O produto deve ser inspecionado visualmente para verificar a presença de partículas antes da administração. Apenas soluções límpidas, livre de partículas devem ser utilizadas.

"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."

Cloridrato de moxifloxacino, solução para infusão intravenosa é uma solução límpida, clara e isenta de partículas visíveis.

"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 e 250 mL de solução para infusão intravenosa, respectivamente) 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. São feitas as seguintes recomendações gerais para o tratamento de infecções:

A terapia pode ser iniciada por administração intravenosa, seguida de administração oral dos comprimidos revestidos, quando clinicamente indicado.
Pneumonia adquirida na comunidade: a duração total do tratamento recomendada para a administração sequencial (intravenosa seguida por oral) é de 7-14 dias.
Infecções complicadas de pele e anexos: duração total do tratamento para a administração sequencial (intravenosa seguida por oral), 7 - 21 dias.
Infecções intra-abdominais complicadas: duração total do tratamento para a administração sequencial (intravenosa seguida por oral), 5 - 14 dias.
O período de tratamento recomendado para a respectiva indicação não deve ser excedido.
O cloridrato de moxifloxacino 400 mg comprimidos e cloridrato de moxifloxacino 400 mg solução para infusão intravenosa foram avaliados em estudos clínicos em esquema de até 21 dias de tratamento (em infecções complicadas de pele e anexos).

Modo de administração

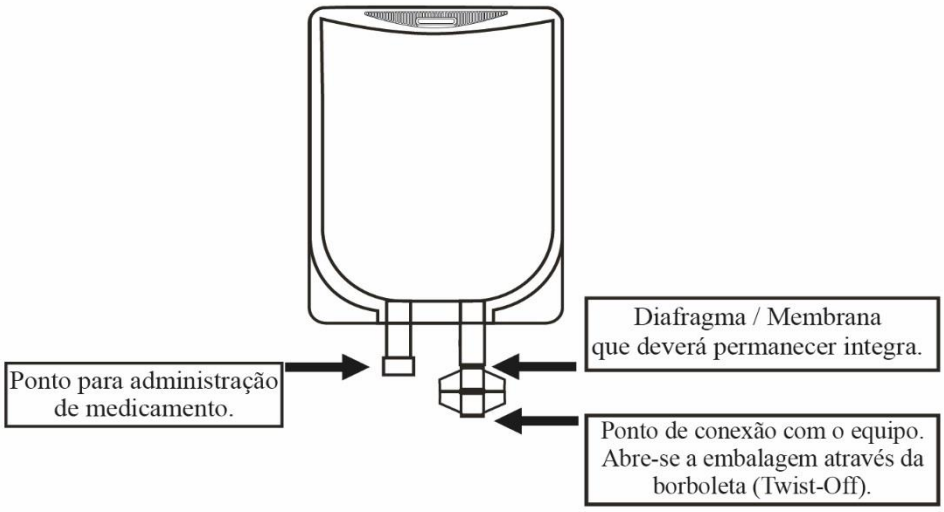
A solução para infusão injetável deve ser aplicada por via intravenosa durante 60 minutos. A solução para infusão intravenosa pode ser administrada diretamente ou através de um tubo T juntamente com soluções para infusão compatíveis. As seguintes soluções para infusão mostraram-se estáveis por um período de 24 horas, à temperatura ambiente, quando misturadas a cloridrato de moxifloxacino solução para infusão intravenosa, podendo ser consideradas como compatíveis: água para injetáveis, cloreto de sódio 0,9%, cloreto de sódio 1 M, glicose 5%, 10% ou 40%, xilitol 20%, solução de Ringer, solução de Ringer lactato. Se for necessário aplicar outras medicações associadas a cloridrato de moxifloxacino, solução para infusão intravenosa, cada medicação deve ser administrada separadamente (vide também incompatibilidades). Somente soluções límpidas poderão ser usadas.

Para administração da solução parenteral

Antes de serem administradas as soluções injetáveis devem ser inspecionadas visualmente para se observar a presença de partículas, turvação na solução, fissuras e quaisquer violações na embalagem primária.
A Solução para infusão intravenosa é acondicionada em bolsas, em **SISTEMA FECHADO** para administração intravenosa usando equipo estéril.
Atenção: não usar embalagens primárias em conexões em série. Tal procedimento pode causar embolia gasosa devido ao ar residual aspirado da primeira embalagem antes que a administração de fluido da segunda embalagem seja completada.

Não perfurar a embalagem, pois há comprometimento da esterilidade do produto e risco de contaminação.

Para abrir:
Segurar o invólucro protetor com ambas as mãos, rasgando-o e retirar a bolsa contendo a solução.
Verificar se existem vazamentos mínimos comprimindo a embalagem primária com firmeza. Se for observado vazamento de solução descartar a embalagem, pois a sua esterilidade pode estar comprometida.



No preparo e administração das soluções injetáveis, devem ser seguidas as recomendações da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde quanto a: desinfecção do ambiente e de superfícies, higienização das mãos, o uso de EPIs e desinfecção de pontos de adição dos medicamentos e conexões das linhas de infusão.

Preparação para administração:
1- Fazer a assepsia da embalagem primária utilizando álcool 70%;
2- Suspender a embalagem pela alça de sustentação;
3- Conectar o equipo de infusão da solução. Consultar as instruções de uso do equipo;
4- Administrar a solução, por gotejamento contínuo, conforme prescrição médica.

Incompatibilidades
As soluções de cloreto de sódio 10% e 20% e de bicarbonato de sódio 4,2% e 8,4% mostraram ser incompatíveis com a solução para infusão intravenosa de cloridrato de moxifloxacino.
- Informações adicionais para populações especiais:
Crianças e Adolescentes - A eficácia e a segurança do moxifloxacino em crianças e adolescentes não foram estabelecidas (veja também "Contraindicações").
Pacientes Geriátricos- Não é necessário ajuste de dose em idosos.
Diferenças étnicas - Não é necessário ajuste de dose em grupos étnicos.
Pacientes com alteração hepática - Não é necessário ajuste de dose em pacientes com a função hepática alterada (veja também "Advertências e Precauções" com relação ao uso em pacientes com cirrose hepática).
Pacientes com alteração renal - 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.

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 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**
Infecções e Infestações	Super-infecções 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 POTENCIAL-MENTE CULMINANDO EM COMPORTA-MENTO AUTODES-TRUTIVO, COMO IDEAÇÃO DE SUICÍDIO/ PENSAMENTOS SUICIDAS OU TENTATI-VAS DE SUICÍDIO) Alucinações	Despersonalização Reações psicóticas (POTENCIALMENT E 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 (incluindo ageusia em casos muito raros) Confusão e desorientação Distúrbios do sono Tremor Vertigens Sonolência	Hipoestesia Distúrbios do olfato (incluindo anosmia) Sonhos anormais Distúrbio da coordenação (incluindo distúrbio da marcha, espec. devido à tontura ou vertigem; EM CASOS MUITO RAROS LEVANDO A QUEDA COM LESÕES, ESPEC EM IDOSOS)	Hiperestesia

			Convulsões com diferentes manifestações clínicas (incluindo convulsões de grande mal) Distúrbio de atenção Distúrbios da fala Amnésia Neuropatia periféri e Polineuropatia	
Distúrbios Oculares		Distúrbios visuais (especialmente no curso de reações do SNC)		Perda transitória da visão (especialmente no curso de reações do SNC)
Distúrbios do Ouvido e Labirinto			Zumbido Deficiência auditiva incluindo surdez (geralmente reversível)	
Distúrbios do Sistema Cardio-vascular	Prolonga-mento do intervalo QT em pacientes com hipocalemia	Prolongamento do intervalo QT Palpitações Taquicardia Vasodilatação	Taquiarritmias ventriculares Síncope Hipertensão Hipotensão	Arritmias inespecíficas Torsades de pointes* Parada cardíaca* * (ESPECIALMENTE NOS PACIENTES COM CONDIÇÕES PRÓ-ARRÍTMICAS SUBJACENTES GRAVES TAIS COMO: BRADICARDIA CLINICAMENTE SIGNIFICATIVA, ISQUEMIA MIOCÁRDICA AGUDA)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		Dispneia (incluindo condições asmáticas)		
Distúrbios Gastrintes-tinais	Náuseas Vômitos Dores gastrin-testinais e abdominais	Diminuição de apetite e de ingestão de alimentos Constipação Dispepsia	Disfagia Estomatite Colite associada a antibiótico (em	

	Diarreia	Flatulência Gastroenterite (exceto gastroenterite erosiva) Aumento da amilase	casos muito raros associada a complicações com risco	
Distúrbios Hepatobiliares	Aumento de transami-nases	Alteração hepática (incl. aumento de LDH) Aumento de bilirrubina Aumento da gama-glutamil-transferase Aumento da fosfatase alcalina sérica	Icterícia Hepatite (predominan-temente 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 musculo-esqueléticos, do Tecido Conjuntivo e dos Ossos		Artralgia Mialgia	Tendinite Aumento do tônus muscular e cãibras Fraqueza muscular	RUPTURA DO TENDÃO Artrite DISTÚRBIO DA MARCHA (CAUSADO POR SINTOMAS MUSCULARES, DOS TENDÕES OU ARTICULARES) EXACERBAÇÃO DOS SINTOMAS DE MIASTENIA GRAVIS
Distúrbios Renais e Urinários		DESIDRATAÇÃO (CAUSADA POR DIARREIA OU INGESTÃO REDUZIDA DE LÍQUIDOS)	Alteração renal Insuficiência renal (devida à desidratação espec. em idosos com distúrbios renais preexistentes)	
Distúrbios Gerais e Condições do	Reações no local da injeção e infusão	Mal-estar Dor inespecífica Sudorese	Edema	

Local de Administração		(Trombo-) flebite no local da infusão		

As reações adversas a seguir têm uma frequência maior nos pacientes tratados sequencialmente por via i.v. 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 manifestações clínicas (incluindo convulsões de grande mal), alucinações, alteração renal e insuficiência renal (devido à desidratação, especialmente em idosos com distúrbios renais preexistentes).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de 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 superdosagem.

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

DIZERES LEGAIS

ANVISA. nº: 1.0346.0026
Responsável Técnica: Daniela Pacheco – CRF-SP: 22.461

Fabricado e Registrado por:
BEKER PRODUTOS FÁRMACO HOSPITALARES LTDA.
Estrada Louis Pasteur, 439 - Embu das Artes – SP
CNPJ: 47.231.121/0001-08
Indústria Brasileira.

PRODUTO ISENTO DE LÁTEX E DE PVC.
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.
USO SOB PRESCRIÇÃO E RETENÇÃO DA RECEITA.

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE
0800 721 5457
sac@beker.com.br

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 09/02/2024.

Histórico de Alteração da Bula

Dados de Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens da bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
09/02/2024		MEDICAMENTO GENÉRICO Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da Anvisa.	VPS	Solução para infusão