

Ref.: RF913691/17 Reg. I.S.P. N° F-24117/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOXIFLOXACINO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1.- **Denominación:**

Nombre	MOXIFLOXACINO
Principios Activos	Moxifloxacino.
Forma Farmacéutica	Comprimidos Recubiertos.

2.- **Composición:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Moxifloxacino (como clorhidrato) 400 mg

Excipientes: **(colocar listado cualitativo de excipientes de acuerdo a fórmula autorizada en el registro sanitario)** c.s.

3.- **Categoría**

Anti-Infecioso (Quinolona)

4.- **Indicaciones terapéuticas:**

Moxifloxacino comprimidos recubiertos 400 mg se usa para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas en pacientes con 18 años en adelante, causadas por microorganismos sensibles a moxifloxacino:

- Sinusitis bacteriana aguda.
- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica.
- Neumonía adquirida en la comunidad, (NAC), incluyendo las NAC causadas por cepas multiresistentes.
- Infecciones no complicadas de la piel y estructuras dérmicas.
- Infecciones complicadas de la piel y estructuras dérmicas (incluidas infecciones del pie diabético).
- Enfermedad inflamatoria pélvica no complicada (Es decir tracto genital superior femenino, incluyendo salpingitis y endometrio), **sin un absceso asociado a la trompa de Falopio, ovario o pelvis.**
- Infecciones intraabdominales complicadas, incluidas infecciones polimicrobianas como abscesos.

Se puede utilizar también moxifloxacino comprimidos recubiertos 400 mg para completar un ciclo de tratamiento en pacientes que han mostrado una mejora durante el tratamiento inicial con moxifloxacino intravenoso para las siguientes indicaciones:

Ref.: RF913691/17 Reg. I.S.P. N° F-24117/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOXIFLOXACINO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

- neumonía adquirida en la comunidad,
- infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.

No debe ser utilizado para iniciar el tratamiento de ningún tipo de infección de piel y tejidos blandos, así como tampoco en los casos graves de neumonía adquirida en la comunidad.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de antibacterianos.

5.- Posología y forma de administración:

Posología (Adultos)

La dosis recomendada es un comprimido recubierto de 400 mg una vez al día para las indicaciones antes mencionadas.

Insuficiencia renal/hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave, ni en pacientes sometidos a diálisis crónica (p. ej. hemodiálisis) ni a diálisis peritoneal ambulatoria continua.

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática son escasos.

Otras poblaciones especiales

No se requiere ajuste de dosis en personas de edad avanzada ni en pacientes con bajo peso corporal.

Población pediátrica.

Moxifloxacino está contraindicado en niños y adolescentes (< 18 años). La eficacia y seguridad de moxifloxacino en niños y adolescentes no han sido establecidas.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos deben tragarse enteros con suficiente líquido y pueden tomarse independientemente de las comidas.

Duración de la administración

Moxifloxacino comprimidos recubiertos 400 mg debe administrarse con las siguientes duraciones de tratamiento:

- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica 5 -10 días

Ref.: RF913691/17 Reg. I.S.P. N° F-24117/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOXIFLOXACINO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

- Neumonía adquirida en la comunidad 10 días
- Sinusitis bacteriana aguda 7 días
- Enfermedad inflamatoria pélvica 14 días.
- Infecciones no complicadas de la piel y estructuras dérmicas 7 días.

Moxifloxacino comprimidos recubiertos 400 mg ha sido estudiado en ensayos clínicos durante tratamientos de hasta 14 días.

Terapia secuencial (intravenosa seguida de oral).

En los estudios clínicos con terapia secuencial la mayoría de los pacientes cambiaron de tratamiento intravenoso a oral después de 4 días (neumonía adquirida en la comunidad) o 6 días (infecciones complicadas de piel y tejidos blandos). La duración total recomendada del tratamiento intravenoso y oral es de 7-14 días para neumonía adquirida en la comunidad y 7-21 días para infecciones complicadas de piel y tejidos blandos y 5-14 días para infecciones intraabdominales complicadas.

No debe excederse la dosis (400 mg una vez al día) ni la duración del tratamiento recomendadas para cada indicación.

6.- **Farmacología:**

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Quinolonas antibacterianas, fluoroquinolona, código ATC: J01MA 14

Mecanismo de acción

La acción bactericida de moxifloxacino resulta de la inhibición de ambos tipos de topoisomerasas II (ADN girasa y topoisomerasa IV) necesarias para la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano. Parece que la porción C8-metoxi contribuye a favorecer la actividad y a reducir la selección de mutantes resistentes de las bacterias Gram positivas, en comparación con la mitad C8- H. La presencia masiva del sustituyente bicicloamina en la posición C7 impide la expulsión activa, asociada a los genes *norA* o *pmrA* observados en determinadas bacterias Gram positivas.

Las investigaciones farmacodinámicas demostraron que moxifloxacino presenta una actividad bactericida dependiente de la concentración. Las concentraciones mínimas bactericidas (CMB) están en el rango de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI).

Efectos sobre la flora intestinal humana

Tras la administración oral de moxifloxacino a voluntarios, se observaron los siguientes cambios en la flora intestinal: *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp. y *Klebsiella* spp. se vieron reducidos, al igual que los anaerobios *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium*

Ref.: RF913691/17 Reg. I.S.P. N° F-24117/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOXIFLOXACINO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

spp, *Eubacterium* spp y *Peptostreptococcus* spp. Hubo un aumento de *Bacteriodes fragilis*. Estos cambios se normalizaron al cabo de dos semanas.

Mecanismo de resistencia

Los mecanismos de resistencia que inactivan penicilinas, cefalosporinas, aminoglicósidos, macrólidos y tetraciclinas no interfieren en la actividad antibacteriana de moxifloxacino. Otros mecanismos de resistencia como las alteraciones de la permeabilidad (común en *Pseudomonas aeruginosa*) y los mecanismos de expulsión también pueden modificar la sensibilidad a moxifloxacino.

Al parecer, el radical C8-metoxi contribuye a la mayor actividad y menor selección de mutantes resistentes de las bacterias grampositivas, en comparación con el radical C8-H. La presencia del sustituyente voluminoso bicloamino en la posición C-7 evita el eflujo activo un mecanismo de resistencia a las fluoroquinolonas.

La resistencia *in vitro* a moxifloxacino se adquiere mediante un proceso gradual, a través de mutaciones en los lugares diana de ambas topoisomerasas II, ADN girasa y topoisomerasa IV. Moxifloxacino es un mal sustrato para los mecanismos de expulsión activa en los organismos Gram positivos.

Se observa resistencia cruzada con otras fluoroquinolonas. Sin embargo, dado que moxifloxacino inhibe tanto la topoisomerasa II como la IV con actividad similar en algunas bacterias Gram positivas, estas bacterias pueden ser resistentes a otras quinolonas, pero sensibles a moxifloxacino.

Puntos de corte

Los puntos de corte clínicos de CIM de EUCAST y difusión en discopara moxifloxacino (01.01.2012) son:

Organismo	Sensible	Resistente
Staphylococcus spp	0,5 mg/l =24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
S. pneumoniae	0,5 mg/l = 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
Streptococcus Grupos A, B,	0,5 mg/l	> 1 mg/l

Ref.: RF913691/17 Reg. I.S.P. N° F-24117/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOXIFLOXACINO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

C, G	= 18 mm	< 15 mm
<i>H. influenzae</i>	0,5 mg/l = 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	0,5 mg/l = 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,5 mg/l = 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Valores críticos no relacionados con la especie*	0,5 mg/l	> 1 mg/l
<p>*Los puntos de corte no relacionados con la especie se determinan primordialmente basándose en los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos y no dependen de las distribuciones de CIM de especies específicas. Sólo se utilizan para especies sin puntos de corte específicos asignados y no se deben utilizar en especies para las que no se han determinado todavía criterios de interpretación.</p>		

Sensibilidad microbiológica

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y en función del tiempo para determinadas especies, por lo que es deseable disponer de información local de las resistencias, particularmente en el tratamiento de infecciones graves. Cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad del fármaco sea dudosa, al menos en algunos tipos de infecciones se debe solicitar la opinión de un experto según sea necesario.

<u>Especies frecuentemente sensibles</u>
<p>Microorganismos aerobios Gram-positivos</p> <p><i>Gardnerella vaginalis</i></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> * (sensible a meticilina)</p> <p><i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B)</p> <p>Grupo <i>Streptococcus milleri</i>* (<i>S. anginosus</i>, <i>S. constellatus</i> and <i>S. intermedius</i>)</p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i> *</p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i>* (grupo A)</p> <p>Grupo <i>Streptococcus viridans</i> (<i>S. viridans</i>, <i>S. mutans</i>, <i>S. mitis</i>, <i>S. sanguinis</i>, <i>S. salivarius</i>, <i>S. thermophilus</i>)</p>
<p>Microorganismos aerobios Gram-negativos</p> <p><i>Acinetobacter baumannii</i></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i> *</p> <p><i>Haemophilus parainfluenzae</i> *</p> <p><i>Legionella pneumophila</i></p> <p><i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *</p>
<p>Microorganismos anaerobios</p> <p><i>Fusobacterium spp.</i></p> <p><i>Prevotella spp.</i></p>
<p>"Otros" microorganismos</p> <p><i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> *</p>

Ref.: RF913691/17 Reg. I.S.P. N° F-24117/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOXIFLOXACINO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

<i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<u>Especies en las que la resistencia adquirida puede constituir un problema</u>
Microorganismos aerobios Gram-positivos <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus (resistente a meticilina)</i> +
Microorganismos aerobios Gram-negativos <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * + <i>Proteus mirabilis</i> *
Microorganismo anaerobios <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus spp.</i> *
<u>Organismos con resistencia intrínseca</u>
Microorganismos aerobios Gram-negativos <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*La actividad ha sido satisfactoriamente demostrada en cepas sensibles en los ensayos clínicos en las indicaciones clínicas autorizadas # Las cepas productoras de ESBL frecuentemente son resistentes a fluoroquinolonas + Tasa de resistencia > 50 % en uno o más países

7.- **Farmacocinética:**

Absorción y biodisponibilidad

Tras su administración oral, moxifloxacino se absorbe rápida y casi completamente. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 91 %.

La farmacocinética es lineal en el rango de 50-800 mg con dosis únicas y hasta 600 mg de una dosis al día durante 10 días. Tras una dosis oral de 400 mg, se alcanzan las concentraciones máximas de 3,1 mg/l a las 0,5-4 horas tras la administración. Las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas en estado estacionario (400 mg una vez al día) fueron de 3,2 y 0,6 mg/l, respectivamente. En estado estacionario, la exposición durante el intervalo de dosificación es aproximadamente un 30 % superior que tras la primera dosis.

Distribución

Moxifloxacino se distribuye rápidamente a los espacios extravasculares; tras una dosis de 400 mg, se observa un AUC de 35 mg·h/l. El volumen de distribución en estado estacionario (Vss) es de aproximadamente 2 l/kg. En experimentos *in vitro* y *ex vivo*, se observó una unión a proteínas de aproximadamente un 40-42 %, independiente de la concentración del fármaco.

Ref.: RF913691/17 Reg. I.S.P. N° F-24117/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOXIFLOXACINO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Moxifloxacino se une principalmente a la albúmina sérica.

Tras la administración oral de una dosis única de 400 mg de moxifloxacino, las concentraciones máximas (media geométrica) fueron las siguientes:

Tejido	Concentración	Cociente localización:plasma
Plasma	3,1 mg/l	-
Saliva	3,6 mg/l	0,75-1,3
Líquido vesicular	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
Mucosa bronquial	5,4 mg/kg	1,7-2,1
Macrófagos alveolares	56,7 mg/kg	18,6-70,0
Líquido de revestimiento epitelial	20,7 mg/l	5-7
Seno maxilar	7,5 mg/kg	2,0
Seno etmoides	8,2 mg/kg	2,1
Pólipos nasales	9,1 mg/kg	2,6
Líquido intersticial	1,0 ² mg/l	0,8 - 1,4 ^{2,3}
Tracto genital femenino*	10,2 ⁴ mg/l	1,72 ⁴

*administración intravenosa de una única dosis de 400 mg
¹ 10 h después de la administración
² concentración libre
³ de 3 h hasta 36 h tras la dosis
⁴ al final de la infusión

Metabolismo

Moxifloxacino experimenta una biotransformación de Fase II y es excretado por vía renal y biliar/fecal como fármaco inalterado y en forma de sulfo-compuesto (M1) y glucurónido (M2). M1 y M2 son los únicos metabolitos relevantes en el hombre, y ambos son microbiológicamente inactivos.

En ensayos clínicos de Fase I y en estudios *in vitro*, no se observaron interacciones farmacocinéticas metabólicas con otros fármacos sometidos a biotransformación de Fase I, en las que participan enzimas del citocromo P450. No hay indicios de metabolismo oxidativo.

Eliminación:

Moxifloxacino se elimina del plasma con una semivida de eliminación media de aproximadamente 12 horas. El aclaramiento corporal total medio aparente tras una dosis de 400 mg oscila entre 179 y 246 ml/min. El aclaramiento renal fue de unos 24-53 ml/min, indicando una reabsorción tubular parcial del fármaco por los riñones.

Tras una dosis de 400 mg, la recuperación en la orina (aproximadamente 19 % de fármaco inalterado, 2,5 % de M1 y 14 % de M2) y en las heces (aproximadamente 25 % de fármaco inalterado, 36 % de M1 y sin reabsorción de M2) alcanzó aproximadamente un 96 %.

La administración concomitante de moxifloxacino con ranitidina o probenecid no alteró el aclaramiento renal del fármaco original.

Ref.: RF913691/17 Reg. I.S.P. N° F-24117/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOXIFLOXACINO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Pacientes de edad avanzada y con bajo peso corporal

Las concentraciones plasmáticas más altas se observaron en voluntarios sanos con bajo peso corporal (p. ej. mujeres) y en voluntarios de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Las propiedades farmacocinéticas de moxifloxacin no difieren de manera significativa en pacientes con insuficiencia renal (incluyendo un aclaramiento de creatinina >20 ml/min/1,73m²). A medida que la función renal disminuye, las concentraciones del metabolito M2 (glucuronido) aumentan en un factor de 2,5 (con un aclaramiento de creatinina de <30 ml/min/1,73m²).

Insuficiencia hepática

Los estudios farmacocinéticos en pacientes con daño hepático (Child Pugh A, B) no han permitido determinar si hay alguna diferencia en comparación con los voluntarios sanos. La alteración de la función hepática se asoció con una exposición superior a M1 en plasma, mientras que la exposición al fármaco original fue comparable a la exposición en voluntarios sanos. La experiencia clínica del uso de moxifloxacin en pacientes con función hepática alterada es insuficiente

8.- Información para su prescripción:

Precauciones y Advertencias:

El beneficio del tratamiento con moxifloxacin, especialmente en infecciones de poca gravedad, debe valorarse en el contexto de la información contenida en la sección de advertencias y precauciones especiales de empleo.

Prolongación del intervalo QTc y condiciones clínicas potencialmente relacionados con la prolongación del intervalo QTc

Se ha demostrado que moxifloxacin produce una prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma de algunos pacientes. En el análisis de los ECG obtenidos en el programa de ensayos clínicos, la prolongación del intervalo QTc con moxifloxacin fue de $6 \text{ ms} \pm 26 \text{ ms}$, 1,4 % comparado con el valor basal. Como las mujeres tienden a tener un intervalo QTc inicial más prolongado que los hombres, estas pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más sensibles a los efectos relacionados con el fármaco en el intervalo QT.

En pacientes en tratamiento con moxifloxacin se deben utilizar con precaución aquellos medicamentos con potencial para reducir los niveles de potasio.

Moxifloxacin debe utilizarse con precaución en pacientes con afecciones proarrítmicas en curso (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), como por ejemplo isquemia

Ref.: RF913691/17 Reg. I.S.P. N° F-24117/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOXIFLOXACINO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

aguda de miocardio o prolongación del intervalo QT, ya que puede conllevar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo torsade de pointes) y parada cardíaca. El valor de la prolongación del intervalo QT puede aumentar si se incrementan las concentraciones del fármaco. Por ello se recomienda no exceder la dosis recomendada.

En caso de aparición de signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con moxifloxacino, el tratamiento debe interrumpirse y debe realizarse un ECG.

Hipersensibilidad/reacciones alérgicas

Se han descrito reacciones alérgicas y de hipersensibilidad, tras la primera administración de fluoroquinolonas, moxifloxacino incluido. Las reacciones anafilácticas pueden evolucionar hasta un shock potencialmente mortal, incluso tras la primera administración. En estos casos, se debe interrumpir la administración de moxifloxacino e iniciar un tratamiento adecuado (p. ej. tratamiento para el shock).

Trastornos hepáticos graves

Con moxifloxacino, se han notificado casos de hepatitis fulminante con posibilidad de conducir a una insuficiencia hepática (incluyendo casos mortales) (ver sección 4.8). Se debe advertir a los pacientes que contacten con su médico antes de continuar con el tratamiento, si aparecen signos o síntomas de hepatitis fulminante, como una rápida aparición de astenia asociada con ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática.

En caso de aparición de indicios de alteración hepática, deben realizarse pruebas/investigaciones de la función hepática.

Reacciones cutáneas bullosas graves

Se han notificado con moxifloxacino casos de reacciones cutáneas bullosas, como el síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.8). Si se producen reacciones cutáneas y/o mucosas, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan inmediatamente en contacto con su médico antes de continuar el tratamiento.

Pacientes con predisposición a las convulsiones

El tratamiento con quinolonas puede provocar convulsiones. Por ello, deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos del SNC que puedan tener una predisposición a padecer convulsiones o una reducción en el umbral de las mismas. En el caso de convulsiones, se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino e instaurar las medidas adecuadas.

Neuropatía periférica

Se han notificado casos de polineuropatía sensitiva o sensitivo-motora resultando en parestesias, hipoestésias, disestésias o debilidad en pacientes que recibían quinolonas, incluido moxifloxacino. Se debe aconsejar a los pacientes bajo tratamiento con moxifloxacino de que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de

Ref.: RF913691/17 Reg. I.S.P. N° F-24117/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOXIFLOXACINO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

neuropatía tales como dolor, quemazón, hormigueo, entumecimiento o debilidad

Reacciones psiquiátricas

Pueden producirse reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de quinolonas, incluyendo moxifloxacino. En casos muy raros, las reacciones psicóticas y la depresión han evolucionado a pensamientos suicidas y conductas autolesivas como intentos de suicidio. En el caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino e instaurar las medidas adecuadas. Se recomienda precaución si moxifloxacino es utilizado en pacientes psicóticos o en pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica.

Diarrea asociada al uso de antibióticos, incluyendo colitis

Se han notificado casos de diarrea asociada a antibióticos (AAD) y colitis asociada a antibióticos (AAC), incluyendo colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a *Clostridium difficile* en asociación con el uso de antibióticos de amplio espectro, moxifloxacino incluido; pudiendo variar su gravedad desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea grave durante o después del uso de moxifloxacino. Si se sospecha o confirma AAD o AAC, debe suspenderse el tratamiento en curso con agentes antibacterianos, incluyendo moxifloxacino, y se deben iniciar inmediatamente medidas terapéuticas adecuadas. Además, deben tomarse las medidas adecuadas de control de las infecciones a fin de reducir el riesgo de transmisión. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en pacientes que desarrollen diarrea grave.

Pacientes con miastenia gravis

Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en los pacientes con miastenia gravis porque los síntomas pueden exacerbarse.

Inflamación de tendones, rotura de tendones

El tratamiento con quinolonas, moxifloxacino incluido, puede producir inflamación y rotura de tendones (especialmente del tendón de Aquiles), a veces bilateral. Se han notificado casos desde 48 horas después de haber empezado el tratamiento hasta varios meses después de haber interrumpido el mismo. El riesgo de tendinitis y rotura de tendones se encuentra aumentado en pacientes de edad avanzada y en los tratados concomitantemente con corticoesteroides. Al primer signo de dolor o inflamación, los pacientes deben interrumpir el tratamiento con moxifloxacino, guardar reposo de la(s) extremidad(es) afectada(s) y consultar inmediatamente con su médico para iniciar el tratamiento adecuado del tendón afectado (por ejemplo, inmovilización).

Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes de edad avanzada con alteración renal deben usar moxifloxacino con precaución si son incapaces de mantener una ingesta adecuada de líquidos, porque la

Ref.: RF913691/17 Reg. I.S.P. N° F-24117/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOXIFLOXACINO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

deshidratación puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.

Alteraciones visuales

Si la visión aparece alterada o se experimenta cualquier efecto en los ojos, debe consultarse a un oftalmólogo inmediatamente.

Prevención de las reacciones de fotosensibilidad

Las quinolonas pueden causar reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. Sin embargo, en algunos estudios se ha demostrado que moxifloxacino tiene un riesgo menor para inducir fotosensibilidad. No obstante, se debe advertir a los pacientes que eviten la exposición a radiaciones UV o a la luz solar intensa y/o de manera prolongada durante el tratamiento con moxifloxacino.

Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Los pacientes con historia familiar o con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son propensos a sufrir reacciones hemolíticas al ser tratados con quinolonas. Por tanto, moxifloxacino debe usarse con precaución en estos pacientes.

Pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica

Para pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica complicada (p. ej. asociada con absceso tubo-ovárico o pélvico), para la que el tratamiento intravenoso se considera necesario, no se recomienda el tratamiento con Moxifloxacino.

La enfermedad inflamatoria pélvica puede estar causada por *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas. Por lo tanto, en esos casos, el tratamiento empírico con moxifloxacino debe administrarse junto con otro antibiótico adecuado (p. ej. cefalosporina), a no ser que puedan excluirse la presencia de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a moxifloxacino. Si no se consigue una mejora clínica a los 3 días de tratamiento, la terapia debe reconsiderarse.

Pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos

No se ha establecido la eficacia clínica de moxifloxacino intravenoso en el tratamiento de infecciones por quemaduras graves, fascitis e infecciones de pie diabético con osteomielitis.

Interferencias con pruebas biológicas

La terapia con moxifloxacino puede interferir con el cultivo de *Mycobacterium spp.* por supresión del crecimiento micobacteriano produciendo resultados falsos negativos en las muestras obtenidas de los pacientes que reciben moxifloxacino.

Pacientes con infecciones por SARM

Moxifloxacino no está recomendado para el tratamiento de infecciones por SARM. En caso de sospecha o confirmación de una infección por SARM, se debe iniciar el tratamiento con un agente antibacteriano apropiado.

Ref.: RF913691/17 Reg. I.S.P. N° F-24117/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOXIFLOXACINO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Población pediátrica

Debido a los efectos adversos en el cartílago en animales inmaduros el uso de moxifloxacino en niños o adolescentes menores de 18 años está contraindicado.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a moxifloxacino, otras quinolonas o a alguno de los excipientes.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con historia de trastornos en los tendones asociada al tratamiento con quinolonas.

En ensayos preclínicos y en humanos se han observado cambios en la electrofisiología cardíaca en forma de prolongación del QT después del tratamiento con moxifloxacino. Por razones de seguridad medicamentosa, moxifloxacino está contraindicado en pacientes con:

- prolongación del QT congénita o adquirida y documentada,
- alteraciones electrolíticas, particularmente hipocalcemia no corregida,
- bradicardia clínicamente relevante,
- insuficiencia cardíaca clínicamente relevante con reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda,
- historial previo de arritmias sintomáticas.

Moxifloxacino no debe administrarse simultáneamente con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

Debido a que los datos clínicos son limitados, moxifloxacino también está contraindicado en pacientes con alteración de la función hepática (*Child Pugh C*) y en pacientes con un aumento de transaminasas 5 veces por encima del límite superior de la normalidad.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos

No puede excluirse que se produzca un efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT de moxifloxacino y otros medicamentos. Esto puede conllevar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo torsade de pointes. Por consiguiente, moxifloxacino está contraindicado en los pacientes tratados con estos medicamentos:

- antiarrítmicos de la clase IA (p. ej., quinidina, hidroquinidina, disopiramida),
- antiarrítmicos de la clase clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida),

Ref.: RF913691/17 Reg. I.S.P. N° F-24117/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOXIFLOXACINO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

- antisicóticos (p. ej. fenotiacinas, pimocida, sertindol, haloperidol, sultoprida),
- antidepresivos tricíclicos,
- determinados agentes antimicrobianos (saquinavir, esparfloxacino, eritromicina IV, pentamidina, antipalúdicos en especial halofantrina),
- determinados antihistamínicos (terfenadina, astemizol, mizolastina),
- otros (cisaprida, vincamina IV, bepridil, difemanilo).

Se debe utilizar moxifloxacino con precaución en pacientes que están tomando medicación que puede reducir los niveles de potasio (por ej., diuréticos de asa y tiazídicos, laxantes y enemas (altas dosis), corticoesteroides, anfotericina B) o medicación que se asocia con bradicardia clínicamente significativa.

Formación de complejos por quelación

Se debe esperar alrededor de 6 horas entre la administración de agentes con cationes bivalentes o trivalentes (p.ej. antiácidos con magnesio o aluminio, comprimidos de didanosina, sucralfato y agentes con hierro o zinc) y la administración de moxifloxacino.

Carbón activado

La administración concomitante de carbón activado con una dosis oral de 400 mg de moxifloxacino conduce a una disminución pronunciada de la absorción del medicamento y a una reducción de su biodisponibilidad sistémica en más del 80%. Por lo tanto, el uso concomitante de los dos medicamento no está recomendado (excepto en caso de sobredosis).

Digoxina

Después de dosis repetidas en voluntarios sanos, moxifloxacino aumentó la C_{max} de digoxina en aproximadamente un 30%, sin afectar la AUC ni los niveles basales. No se requieren precauciones especiales para el uso simultáneo con digoxina.

Glibenclamida

En estudios con voluntarios diabéticos, la administración concomitante de moxifloxacino oral con glibenclamida resultó en una disminución de aproximadamente un 21% de las concentraciones plasmáticas máximas de glibenclamida. Teóricamente, la combinación de glibenclamida y moxifloxacino podría producir hiperglucemia leve y transitoria. No obstante, los cambios farmacocinéticos observados con glibenclamida no tuvieron efecto alguno en los parámetros farmacodinámicos (glucosa en sangre, insulina). Por consiguiente, no se observó ninguna interacción clínicamente relevante entre moxifloxacino y glibenclamida.

Cambios en el INR

En pacientes tratados con agentes antibacterianos, especialmente fluoroquinolonas, macrólidos, tetraciclinas, cotrimoxazol, y algunas cefalosporinas, se han descrito numerosos casos que demuestran un aumento de la actividad anticoagulante oral. Entre los factores de riesgo se incluyen las condiciones infecciosas e inflamatorias, la edad y el estado general del

Ref.: RF913691/17 Reg. I.S.P. N° F-24117/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOXIFLOXACINO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

paciente. En estas circunstancias resulta difícil determinar en qué medida la alteración del INR (relación internacional normalizada) está causada por la enfermedad infecciosa o por el tratamiento. Una medida de precaución podría ser una monitorización más frecuente del INR. Si es preciso, se ajustará la dosis del anticoagulante oral.

Citocromo P450

Estudios clínicos han demostrado no interacciones con la administración concomitante entre moxifloxacino y ranitidina, probenecid, anticonceptivos orales, suplementos de calcio, morfina administrada por vía parenteral, teofilina, ciclosporina o itraconazol.

Estudios *in vitro* en enzimas humanas del citocromo P450 avalan estos hallazgos.

Considerando estos resultados, la interacción metabólica vía enzimas del citocromo P-450 es poco probable.

Interacción con alimentos

Moxifloxacino no presenta interacción clínicamente significativa con los alimentos, incluidos productos lácteos.

9.- Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha evaluado la seguridad de moxifloxacino en el embarazo humano. Los estudios animales han demostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el posible riesgo para las personas. Debido al riesgo experimental del daño producido por las fluoroquinolonas en el cartílago que soporta el peso de animales inmaduros y daños reversibles del cartílago en niños que reciben fluoroquinolonas, no se debe utilizar moxifloxacino en mujeres embarazadas.

Lactancia

No hay datos disponibles en mujeres que se encuentran en periodo de lactancia. Los datos preclínicos indican que pequeñas cantidades de moxifloxacino se excretan en la leche. En ausencia de datos humanos y debido al riesgo experimental del daño producido por las fluoroquinolonas en el cartílago que soporta el peso de animales inmaduros, la lactancia materna está contraindicada durante el tratamiento con moxifloxacino.

Fertilidad

Los estudios en animales no indican alteración en la fertilidad

10.- Reacciones Adversas:

A continuación se detallan las reacciones adversas observadas en todos los ensayos clínicos con moxifloxacino 400 mg (oral y terapia secuencial) ordenadas por frecuencia.

Con excepción de la diarrea y las náuseas todas las demás reacciones adversas se observaron con una frecuencia inferior al 3%.

Ref.: RF913691/17 Reg. I.S.P. N° F-24117/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOXIFLOXACINO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como:

- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)
- Muy raras ($< 1/10000$)

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones	Sobreinfecciones debidas a bacterias resistentes u hongos , como la candidiasis oral y vaginal			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Leucopenia(s) Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia Eosinofilia Prolongación del tiempo de protrombina/ aumento del INR		Aumento del valor de protrombina/ disminución del INR Agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica	Anafilaxia, incluyendo de forma muy rara un shock que ponga en peligro la vida Edema alérgico/angioede	

Ref.: RF913691/17 Reg. I.S.P. N° F-24117/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOXIFLOXACINO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

			ma	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperlipemia	Hiperglicemia Hiperuricemia	Hipoglicemia
Trastornos psiquiátricos		Reacciones de ansiedad Hiperactividad psicomotora /agitación	Labilidad emocional Depresión (en casos muy raros puede conducir a conductas autolesivas, tales como ideas/pensamientos suicidas, o intentos de suicidio, Alucinaciones	Despersonalización Reacciones psicóticas (que puede conducir a conductas autolesivas, tales como ideas/pensamientos suicidas, o intentos de suicidio)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareo	Parestesia y disestesia Alteraciones del gusto (incluyendo anosmia) Ageusia en casos muy raros) Confusión y desorientación Alteraciones del sueño (predominantemente insomnio) Temblor Vértigo Somnolencia	Hipoestesia Alteraciones del olfato (incluyendo anosmia) Alteración de los sueños Alteración de la coordinación (incluyendo trastornos en la forma de andar, especialmente debidos a mareo o vértigo) Convulsiones incluyendo gran mal. Trastornos en la concentración Alteración del habla Amnesia Neuropatía periférica y polineuropatía	Hiperestesia

Ref.: RF913691/17 Reg. I.S.P. N° F-24117/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOXIFLOXACINO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Trastornos oculares		Alteraciones visuales como diplopía y visión borrosa (especialmente en el curso de reacciones del SNC)		Pérdida transitoria de la visión (especialmente en el curso de reacciones del SNC, ver secciones)
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos Deficiencias auditivas incl. sordera (normalmente reversible)	
Trastornos cardíacos	Prolongación de QT en pacientes con hipotasemia.	Prolongación de QT Palpitaciones Taquicardia Fibrilación auricular Angina de pecho	Taquiarritmias ventriculares Síncope (es decir, pérdida de la conciencia aguda y de breve duración)	Arritmias inespecíficas Torsade de pointes Paro cardíaco
Trastornos vasculares		Vasodilatación	Hipertensión Hipotensión	<u>Vasculitis</u>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea (incluyendo las alteraciones asmáticas)		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos Dolor gastrointestinal y abdominal Diarrea	Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos Estreñimiento Dispepsia Flatulencia Gastritis Aumento de amilasa	Disfagia Estomatitis Colitis asociada a antibióticos (incl. colitis pseudomembranosa, en casos muy raros asociada con complicaciones)	

Ref.: RF913691/17 Reg. I.S.P. N° F-24117/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOXIFLOXACINO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

			que ponen en peligro la vida)	
Trastornos hepatobiliares	Aumento de transaminasas	Alteración hepática (incluido aumento de LDH) Aumento de bilirrubina Aumento de gammaglutamil-transferasa Aumento de la fosfatasa alcalina	Ictericia Hepatitis (principalmente colestásica)	Hepatitis fulminante con posible insuficiencia hepática que pone en peligro la vida (incl. casos mortales)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Prurito Exantema Urticaria Piel seca		Reacciones cutáneas bullosas del tipo del síndrome de Stevens-Johnson o necrosis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Mialgia	Tendinitis Calambres musculares Espasmos musculares <u>Debilidad muscular</u>	Rotura tendinosa Artritis Rigidez muscular Exacerbación de los síntomas de miastenia gravis.
Trastornos renales y urinarios		Deshidratación	Insuficiencia renal (incluido el aumento del BUN y la creatinina) Insuficiencia Renal.	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Malestar (principalmente astenia o fatiga) Dolores inespecíficos (incl. dolor de espalda, torácico, pélvico y		

Ref.: RF913691/17 Reg. I.S.P. N° F-24117/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOXIFLOXACINO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

		de extremidades) Sudoración		
--	--	-----------------------------------	--	--

Después del tratamiento con otras fluoroquinolonas se han comunicado casos muy raros de los siguientes efectos adversos que también podrían aparecer durante el tratamiento con moxifloxacino: hipernatremia, hipercalcemia, anemia hemolítica, rabdomiolisis, reacciones de fotosensibilidad.

10.- Información Toxicológica:

Sobredosis:

No se recomiendan medidas específicas contra una sobredosis accidental. En caso de sobredosis, se debe implementar un tratamiento sintomático. Debido a la posibilidad de la prolongación del intervalo QT, debe llevarse a cabo una monitorización del ECG. La administración concomitante de carbón activado con una dosis oral de 400 mg de moxifloxacino reduce la disponibilidad sistémica del producto en más del 80%.

En caso de sobredosis oral, el uso de carbón activado en las fases iniciales de la absorción puede ser útil para prevenir una exposición sistémica excesiva a moxifloxacino.

11.- Bibliografía:

1. COMPANY CORE SAFETY INFORMATION No. 455/04/03/17 Moxifloxacin
2. Ficha técnica obtenida de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (AEMPS), <https://www.aemps.gob.es/>, MOXIFLOXACINO TEVAGEN 400 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG - N.R.: 76633, Titular; Teva Pharma S.L.U.