

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****PRAIVA****SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/250 mL****COMPOSICIÓN**

Cada 250 mL de la solución para perfusión contiene:

Moxifloxacino (como clorhidrato) ..... 400 mg.

Excipientes: dextrosa monohidratada y agua para inyectables, c.s.p.

Contenido electrolítico: 252,3 mmol/L de glucosa	Osmolaridad: 260,3 mOsm/L	Contenido calórico: 170 Kcal/L
---	---------------------------	--------------------------------

**EQUIVALENTE TERAPÉUTICO.**

**PRESENTACION:** Envase con X bolsa plástica estéril de 250 mL de solución para perfusión conteniendo 400 mg de moxifloxacino en solución al 5% de glucosa monohidratada.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Intravenosa por perfusión.

**USO EN ADULTOS Y PEDIÁTRICOS MAYORES DE 2 AÑOS****CLASIFICACIÓN**

Antibiótico fluoroquinolónico

Código ATC: J01MA14

**1. INDICACIONES**

Tratamiento de infecciones cutáneas y tejidos blandos.

Tratamiento de adultos (18 años de edad o más) con infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores como: sinusitis aguda, exacerbaciones agudas de bronquitis crónicas, neumonía adquirida en la comunidad por microorganismos sensibles. Infecciones intraabdominales complicadas, incluidas infecciones polimicrobianas como la de los abscesos, enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) no complicada, sin un absceso asociado a la trompa de Falopio, ovario o pelvis (por ej. infecciones del aparato genital femenino superior incluyendo salpingitis y endometritis).

**2. RESULTADOS DE EFICACIA**

## Datos de sensibilidad in vitro

Sensible	Intermedio	Resistente
<b>Bacterias Gram-positivas</b>		
<i>Gardnerella vaginalis</i>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> * inclusive cepas de <i>Streptococcus pneumoniae</i> multirresistentes [MDRSP], incluyendo cepas conocidas como PRSP ( <i>S. pneumoniae</i> penicilino-resistente) y cepas resistentes a dos o más de los siguientes antibióticos: penicilina (CIM $\geq 2$ $\mu\text{g/mL}$ ), cefalosporinas de 2ª generación (p.ej. cefuroxima), macrólidos, tetraciclinas y trimetoprima/sulfametoxazol		
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupo A)*		
Grupo <i>Streptococcus milleri</i> ( <i>S. anginosus</i> *, <i>S. constellatus</i> *, y <i>S. intermedius</i> *)		
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> , <i>S. constellatus</i> )		
<i>Streptococcus agalactiae</i>		
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i> (cepas sensibles a la meticilina)*		<i>Staphylococcus aureus</i> (cepas resistentes a meticilina/ofloxacino) <sup>†</sup>
Stafilococci coagulase negativa ( <i>S. cohnii</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. simulans</i> ) cepas sensibles a la meticilina		Stafilococci coagulase negativa ( <i>S. cohnii</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. simulans</i> ) cepas resistentes a la meticilina
	<i>Enterococcus faecalis</i> * (solamente cepas sensibles a la vancomicina/gentamicina)	
	<i>Enterococcus avium</i> *	
	<i>Enterococcus faecium</i> *	

\*/\*\* La eficacia clínica fue demostrada para cepas sensibles en indicaciones clínicas aprobadas.

† El clorhidrato de moxifloxacino no se recomienda en el tratamiento de infecciones *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA). En casos de sospecha o confirmación de infección debido a MRSA, se debe iniciar un tratamiento con antibiótico apropiado.

Sensible	Intermedio	Resistente
<b>Bacterias Gram-negativas</b>		
<i>Haemophilus influenzae</i> (incluyendo cepas $\beta$ -lactamasa negativas y positivas)*		
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> *		
<i>Moraxella catarrhalis</i> (incluido cepas $\beta$ -lactamasa negativas y positivas)*		
<i>Bordetella pertussis</i>		
<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Escherichia coli</i> *	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	
	<i>Citrobacter freundii</i> *	
	<i>Enterobacter species</i> ( <i>E. aerogenes</i> , <i>E. intermedius</i> , <i>E. sakazaki</i> )	
	<i>Enterobacter cloacae</i> *	
	<i>Pantoea agglomerans</i>	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	
	<i>Burkholderia cepacia</i>	
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
	<i>Proteus mirabilis</i> *	
<i>Proteus vulgaris</i>		
	<i>Morganella morganii</i>	
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> **	
	<i>Providencia Species</i> ( <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i> )	

\*/\*\* La eficacia clínica fue demostrada para cepas sensibles en indicaciones clínicas aprobadas.

Sensible	Intermedio	Resistente
<b>Anaerobios</b>		
	<i>Bacteroides sp (B. fragilis*, B. distasoni*, B. hetaiotaomicron*, B. ovatus*, B. uniformis*, B. vulgaris*)</i>	
<i>Fusobacterium spp</i>		
	<i>Peptostreptococcus spp*</i>	
<i>Porphyromonas spp</i>		
<i>Prevotella spp</i>		
<i>Propionibacterium spp</i>		
	<i>Clostridium sp*</i>	

\*/\*\* La eficacia clínica fue demostrada para cepas sensibles en indicaciones clínicas aprobadas.

Sensible	Intermedio	Resistente
<b>Atípicos</b>		
<i>Chlamydia pneumoniae*</i>		
<i>Chlamydia trachomatis**</i>		
<i>Mycoplasma pneumoniae*</i>		
<i>Mycoplasma hominis</i>		
<i>Mycoplasma genitalium</i>		
<i>Legionella pneumophila*</i>		
<i>Coxiella burnettii</i>		

\*/\*\* La eficacia clínica fue demostrada para cepas sensibles en indicaciones clínicas aprobadas.

La frecuencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para ciertas especies. Informaciones locales sobre la resistencia de microorganismos son deseables, particularmente en el tratamiento de infecciones graves. La información anteriormente citada es proporcionada como guía sobre la probabilidad de que un microorganismo sea sensible al moxifloxacino.

Comparación de los parámetros de farmacocinética/farmacodinámica para la administración intravenosa y oral de una dosis única de 400 mg de clorhidrato de moxifloxacino.

En pacientes que necesitan hospitalización los parámetros de ASC/CIM<sub>90</sub> mayores que 125 y C<sub>max</sub>/CIM<sub>90</sub> de 8 - 10, son predictivos para la cura clínica (Schentag). En pacientes ambulatorios estos parámetros indirectos generalmente son menores, es decir, ASC/CIM<sub>90</sub> mayor que 30 - 40 (Dudley y Ambrose).

La tabla a seguir indica los respectivos parámetros de farmacocinética/farmacodinámica para la administración oral de 400 mg de moxifloxacino calculados a partir de datos de dosis única:

Modo de Administración	Intravenoso		Oral	
	ASCI [h]	C <sub>max</sub> /CIM <sub>90</sub> <sup>a)</sup>	ASCI [h]	C <sub>max</sub> /CIM <sub>90</sub>
Parámetro (mediana)				
CIM <sub>90</sub> 0,125 mg/L	313	32,5	279	23,6
CIM <sub>90</sub> 0,25 mg/L	156	16,2	140	11,8
CIM <sub>90</sub> 0,5 mg/L	78	8,1	70	5,9

<sup>a)</sup> infusión de 1 hora

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- Propiedades Farmacodinámicas

- Mecanismo de acción: El moxifloxacino es un agente antibacteriano 8-metoxifluoroquinolónico de amplio espectro y acción bactericida con actividad *in vitro* frente a una amplia gama de microorganismos gram-positivos y gram-negativos, anaerobios, bacterias resistentes a ácidos y atípicos, como por ejemplo, *Chlamydia spp*, *Mycoplasma spp* y *Legionella spp*.

La acción bactericida resulta de la interferencia en las topoisomerasas II y IV. Las topoisomerasas son enzimas esenciales que controlan la topología del ADN y están involucradas en la replicación, reparación y transcripción del mismo.

El moxifloxacino exhibe acción bactericida dependiente de la concentración. Las concentraciones bactericidas mínimas son generalmente similares a las concentraciones inhibitorias mínimas.

El moxifloxacino es eficaz frente a bacterias resistentes a los antibióticos β-lactámicos y macrólidos. Estudios en animales infectados demostraron alta actividad *in vivo*.

- Resistencia: Los mecanismos de resistencia que inactivan penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos y tetraciclinas no interfieren en la actividad antibacteriana del moxifloxacino. No hay resistencia cruzada entre el moxifloxacino y estos agentes. Hasta el momento, no se observó resistencia mediada por plásmidos.

Parece que el agrupamiento C8-metoxi contribuye a la actividad aumentada y la menor selección de mutantes resistentes de bacterias Gram-positivas comparado con el agrupamiento C8-H. La presencia del sustituyente bicicloamina voluminosa en la posición C-7 impide el eflujo activo, un mecanismo de la resistencia a fluoroquinolonas. Los estudios *in vitro* demostraron que la resistencia al moxifloxacino se desarrolla lentamente, por mutaciones de fases múltiples. Se demostró una frecuencia de resistencia muy baja ( $10^{-7}$  a  $10^{-10}$ ). La exposición seriada de microorganismos a concentraciones a seguir de la concentración inhibitoria mínima (CIM) demostró solamente un pequeño aumento de los valores de CIM.

Se observó resistencia cruzada entre quinolonas. Sin embargo, algunos microorganismos gram-positivos y anaerobios resistentes a otras quinolonas son sensibles al moxifloxacino.

- Efecto sobre la flora intestinal en humanos: En dos estudios con voluntarios, se observaron las siguientes modificaciones en la flora intestinal después de la administración oral de moxifloxacino. *E. coli*, *Bacillus spp.*, *Bacteroides vulgatus*, *Enterococci* y *Klebsiella spp.* se redujeron, así como los anaerobios *Bifidobacterium*, *Eubacterium* y *Peptostreptococcus*. Estas modificaciones volvieron a la normalidad dentro de dos semanas. La toxina de *Clostridium difficile* no se encontró.

- Propiedades Farmacocinéticas

- Absorción y biodisponibilidad: Después de la administración oral el moxifloxacino es rápido y casi completamente absorbido.

La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 91 %.

La farmacocinética es lineal en dosis únicas en la franja de 50 - 1200 mg y hasta 600 mg administrados una vez al día durante 10 días. El estado de equilibrio se alcanza dentro de 3 días. Después de una dosis oral de 400 mg se alcanzan concentraciones máximas de 3,1 mg/L dentro de 0,5 - 4 hs después de la administración. Las concentraciones plasmáticas máxima y mínima en el estado de equilibrio (400 mg una vez al día) fueron de 3,2 y 0,6 mg/L, respectivamente.

La administración concomitante de moxifloxacino con alimentos prolonga ligeramente el tiempo para alcanzar las concentraciones máximas en aproximadamente 2 horas y reduce ligeramente las concentraciones máximas en aproximadamente un 16%. La extensión de la absorción permaneció inalterada. Como la ASC/CIM prevé mejor la eficacia antimicrobiana de quinolonas, este efecto no es clínicamente relevante. Por lo tanto, el clorhidrato de moxifloxacino puede ser administrado independientemente de las comidas.

Después de una única infusión intravenosa de 400 mg de 1 hora se alcanzaron concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 4,1 mg/L en el final de la infusión, lo que corresponde a un aumento medio de aproximadamente 26% con relación a la administración oral. La exposición al fármaco en términos de ASC en un valor de aproximadamente 39 mg.h/L es solamente un poco mayor comparado con la exposición después de la administración oral (35 mg.h/L) de acuerdo con la biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 91%.

Después de la administración intravenosa múltiple (infusión de 1 h), las concentraciones plasmáticas máxima y mínima en el estado de equilibrio (400 mg una vez al día) estaban entre 4,1 a 5,9 y 0,43 a 0,84 mg/L, respectivamente. En el estado de equilibrio la exposición al fármaco dentro del intervalo de administración es aproximadamente 30% mayor que después de la primera dosis. En pacientes se observaron concentraciones medias en el estado de equilibrio de 4,4 mg/L en el final de la infusión de 1 h.

- Distribución: El moxifloxacino se distribuye muy rápidamente para el espacio extravascular. La exposición al fármaco en términos de ASC ( $ASC_{norm} = 6 \text{ Kg.h/L}$ ) es elevada, con un volumen de distribución en el estado de equilibrio ( $V_{ss}$ ) de aproximadamente 2 L/Kg. En la saliva pueden alcanzarse concentraciones máximas mayores que en el plasma. En experimentos *in vitro* y *ex vivo* se determinó una ligación a proteínas de aproximadamente 45% en una franja de 0,02 a 2 mg/L independiente de la concentración del fármaco. El moxifloxacino se liga principalmente a la albúmina sérica. En consecuencia de este valor bajo se observan concentraciones libres máximas > 10 x CIM.

El moxifloxacino alcanza concentraciones elevadas en tejidos como pulmones (fluido epitelial, macrófagos alveolares, tejido biótico), los senos (seno maxilar y etmoides, pólipos nasales) y lesiones inflamadas (fluido de vesículas por cantáridas), donde se obtienen concentraciones totales

que exceden las concentraciones plasmáticas. Concentraciones altas del fármaco libre se miden en el líquido corporal intersticial (saliva, intramuscular, subcutánea). Además, se detectaron altas concentraciones del fármaco en los tejidos y fluidos abdominales y en el tracto genital femenino. Las concentraciones máximas y las razones de concentración local vs. plasmática para varios tejidos objetivo proporcionaron resultados comparables para ambos modos de administración después de una dosis única de 400 mg de moxifloxacino.

- **Metabolismo:** El moxifloxacino sufre biotransformación de Fase II y es excretado por las vías renales y biliar/fecal en la forma de fármaco inalterado, así como en la forma de sulfocompuesto (M1) y un glucurónido (M2). M1 y M2 son los únicos metabolitos relevantes en humanos y ambos son microbiológicamente inactivos. No se observaron interacciones farmacocinéticas metabólicas *in vitro* o en estudios clínicos de Fase I con otros fármacos que sufren biotransformación de Fase I envolviendo las enzimas del citocromo P-450.

Independiente de la vía de administración, los metabolitos M1 y M2 se encuentran en el plasma en concentraciones más bajas que el compuesto madre. Investigaciones preclínicas estudiaron adecuadamente ambos metabolitos excluyendo de este modo, potenciales implicaciones con relación a la seguridad y tolerabilidad.

- **Eliminación:** El moxifloxacino es eliminado del plasma con una vida media terminal de aproximadamente 12 horas. La depuración media aparente de todo el organismo después de una dosis de 400 mg varía entre 179 y 246 mL/min. La depuración renal fue de 24 – 53 mL/min, sugiriendo reabsorción tubular parcial del fármaco en los riñones. La administración concomitante de ranitidina y probenecida no modificó la depuración renal del fármaco.

El balance de masa del compuesto madre y de los metabolitos de Fase II de moxifloxacino proporcionó una recuperación casi completa del 96 - 98%, independiente de la vía de administración, con ninguna indicación de metabolismo oxidativo.

- **Pacientes Geriátricos:** La farmacocinética del moxifloxacino no se ve afectada por la edad.

- **Sexo:** Hubo una diferencia del 33% en la farmacocinética (ASC,  $C_{max}$ ) del moxifloxacino entre hombres y mujeres. La absorción del fármaco no fue afectada por el sexo. Estas diferencias en la ASC y en la  $C_{max}$  se atribuyeron más a diferencias en el peso corporal que al sexo. Las mismas no se consideran clínicamente relevantes.

- **Diferencias étnicas:** Se examinaron posibles diferencias étnicas en caucasianos, japoneses, negros y otros grupos étnicos. No pudieron detectarse diferencias interétnicas clínicamente relevantes en el perfil farmacocinético.

- **Niños y adolescentes:** La farmacocinética del moxifloxacino no fue estudiada en pacientes pediátricos.

- **Pacientes con modificación renal:** La farmacocinética del moxifloxacino no se modifica significativamente por la modificación renal (inclusive para depuración de creatinina < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) y en pacientes en diálisis crónica, es decir, hemodiálisis y diálisis peritoneal ambulatoria continua.

- Pacientes con modificación hepática: Las concentraciones plasmáticas de moxifloxacino de pacientes con modificación hepática leve a grave (Child-Pugh A a C) no revelaron diferencias clínicamente relevantes en comparación con voluntarios saludables o pacientes con función hepática normal, respectivamente (véase Advertencias y Precauciones para uso en pacientes con cirrosis hepática).

- ECG: El moxifloxacino en concentraciones elevadas inhibe la corriente de potasio rectificadora tardía del corazón y puede, consecuentemente, prolongar el intervalo QT. Estudios toxicológicos realizados en perros usando dosis orales de  $\geq 90$  mg/Kg llevando a concentraciones plasmáticas  $\geq 16$  mg/L causaron prolongamientos del intervalo QT, pero no arritmias. Solamente después de la administración intravenosa acumulativa muy alta de más de 50 veces la dosis humana ( $>300$  mg/Kg), llevando a concentraciones plasmáticas de  $\geq 200$  mg/L (más de 30 veces el nivel terapéutico después de la administración intravenosa), se observaron arritmias ventriculares reversibles, no fatales.

- Artrotoxicidad: Se conoce que las quinolonas causan lesiones en el cartílago de las mayores articulaciones diartrodiales en animales inmaduros. La menor dosis oral de moxifloxacino causando toxicidad articular en perros jóvenes fue cuatro veces mayor que la dosis terapéutica máxima recomendada (400 mg/persona de 50 Kg) en una base de mg/Kg, con concentraciones plasmáticas dos a tres veces mayores que aquellas en la dosis terapéutica recomendada.

Toxicidad reproductiva: Estudios reproductivos realizados en ratones, conejos y monos indican que ocurre transferencia placentaria del moxifloxacino. Estudios en ratos (orales e i.v.) y monos (oral) no presentaron evidencias de teratogenicidad o comprometimiento de la fertilidad después de la administración de moxifloxacino. Malformaciones esqueléticas fueron observadas en conejos que fueron tratados con una dosis intravenosa de 20 mg/Kg. Este resultado de estudio es consistente con los efectos conocidos de las quinolonas sobre el desarrollo esquelético (véase ítem "Embarazo y lactación"). Hubo un aumento de la incidencia de abortos en monos y conejos en concentraciones terapéuticas humanas.

En ratones, pesos fetales reducidos, aumento de pérdida prenatal, duración de la gestación ligeramente aumentada y actividad espontánea aumentada de algunas crías machos y hembras se observaron en dosis que fueron 63 veces mayores que la dosis máxima recomendada en una base de mg/Kg con concentraciones plasmáticas en la franja de la dosis terapéutica humana.

#### 4. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al moxifloxacino o a cualquier componente de la fórmula o a otras quinolonas.

Embarazo y lactancia.

Este medicamento está contraindicado para menores de 18 años de edad.

#### 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

En algunos casos, pueden ocurrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad después de la primera administración, y en ese caso debe llamarse inmediatamente al médico.



En casos muy raros, reacciones anafilácticas pueden progresar hasta el shock, potencialmente letal, algunas veces después de la primera administración. En estos casos, el tratamiento con clorhidrato de moxifloxacino debe interrumpirse y debe instituirse el tratamiento médico (por ejemplo, para shock).

El clorhidrato de moxifloxacino mostró prolongar el intervalo QT del electrocardiograma de algunos pacientes. Una vez que las mujeres tienden a presentar un intervalo QTc basal más largo en relación con los hombres, ellas pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el QTc. Pacientes adultos mayores también pueden ser más susceptibles a los medicamentos asociados a efectos sobre el intervalo QT.

Una vez que la magnitud del prolongamiento del intervalo QT puede aumentar con el aumento de la concentración del fármaco, la dosis recomendada y la velocidad de infusión (400 mg en 60 minutos) no deben ser excedidas. Sin embargo, en pacientes con neumonía no se observó ninguna correlación entre las concentraciones plasmáticas de moxifloxacino y el prolongamiento del intervalo QTc. El prolongamiento del intervalo QT puede causar aumento del riesgo de arritmias ventriculares, inclusive *torsades de pointes*. Ningún caso de morbilidad o mortalidad cardiovascular por prolongamiento del intervalo QTc ocurrió con el tratamiento con clorhidrato de moxifloxacino en estudios clínicos con más de 9.000 pacientes; sin embargo, ciertas condiciones predisponentes pueden elevar el riesgo de arritmias ventriculares.

Por lo tanto, el tratamiento con clorhidrato de moxifloxacino debe ser evitado, por falta de experiencia clínica con este tipo de paciente, en las siguientes poblaciones de pacientes: en pacientes con conocido prolongamiento del intervalo QT, pacientes con hipocalcemia no tratada y en aquellos en uso de sustancias antiarrítmicas de la clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o de la clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalolol).

El clorhidrato de moxifloxacino debe ser utilizado con cautela en las siguientes situaciones, una vez que un efecto aditivo de moxifloxacino sobre el intervalo QT no puede ser excluido: en pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que prolongan el intervalo QT, tales como cisaprida, eritromicina, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos; en pacientes con condiciones vigentes proarrítmicas, como bradicardia clínicamente significativa, isquemia miocárdica aguda; en pacientes con cirrosis hepática, una vez que no se puede excluir el prolongamiento del intervalo QT preexistente en estos pacientes; en mujeres y pacientes adultos mayores, una vez que ambos son más susceptibles a medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Casos de hepatitis fulminante potencialmente llevando a la insuficiencia hepática (incluyendo casos fatales) fueron relatados con clorhidrato de moxifloxacino (véase ítem "Reacciones adversas"). Los pacientes deben ser orientados a contactar a su médico inmediatamente antes de continuar el tratamiento con clorhidrato de moxifloxacino en caso de ocurrencia de síntomas relacionados con la insuficiencia hepática.

Se relataron casos de reacciones ampollas de la piel como síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica con el uso de clorhidrato de moxifloxacino (véase ítem "Reacciones adversas"). En caso de ocurrencia de reacciones cutáneas y/o de la mucosa, los pacientes deben ser orientados a consultar a sus médicos inmediatamente antes de continuar el tratamiento.

El tratamiento con quinolonas puede provocar crisis convulsivas. El clorhidrato de moxifloxacino debe ser utilizado con cautela en pacientes con disturbios conocidos o sospechosos del SNC que puedan predisponer a convulsiones o reducir el umbral convulsivo.

La ocurrencia de colitis asociada a antibiótico fue registrada con el uso de antibióticos de amplio espectro, incluyendo clorhidrato de moxifloxacino; por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes con diarrea grave asociada al uso de clorhidrato de moxifloxacino. En esa situación clínica, deben iniciarse inmediatamente medidas terapéuticas adecuadas. Medicamentos inhibidores del peristaltismo están contraindicados en pacientes que presenten diarrea grave.

El clorhidrato de moxifloxacino debe ser utilizado con cautela en pacientes con miastenia grave, pues los síntomas pueden ser exacerbados.

El tratamiento con quinolonas, inclusive moxifloxacino, puede producir inflamación y ruptura de tendones, particularmente en pacientes adultos mayores y en los pacientes en tratamiento concomitante con corticoesteroides; se relataron casos que ocurrieron hasta varios meses después del término del tratamiento. En la primera señal de dolor o inflamación, los pacientes deben interrumpir el tratamiento y mantener en reposo la(s) extremidad(es) afectada(s).

Las quinolonas demostraron causar reacciones de fotosensibilidad en pacientes. Sin embargo, en estudios preclínicos especialmente desarrollados y estudios clínicos de fotosensibilidad, no se observó fotosensibilidad con clorhidrato de moxifloxacino. Además, desde el inicio de la comercialización, no hubo evidencia clínica de que clorhidrato de moxifloxacino cause reacciones de fotosensibilidad. Sin embargo, pacientes deben ser orientados a evitar exposición tanto a la irradiación UV como a la luz solar.

No se recomienda el tratamiento con comprimidos recubiertos de 400 mg de clorhidrato de moxifloxacino en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica complicada (por ejemplo, asociada a absceso tubo ovárico o pélvico), cuando el tratamiento intravenoso sea considerado necesario.

El moxifloxacino no se recomienda en el tratamiento de infecciones MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a la metilina). En casos de infección por MRSA confirmada o sospechosa, se debe iniciar un tratamiento con un agente antibacteriano apropiado (véase "Propiedades Farmacodinámicas").

El moxifloxacino puede interferir en cultivo (actividad *in vitro*) de *Mycobacterium* spp. Por supresión del crecimiento de la micobacteria, llevando a resultados falso negativo en muestras de pacientes que estaban tomando clorhidrato de moxifloxacino.

Casos de polineuropatía sensorial o sensorio-motriz resultando en parestesia, hipoestesia, disestesia o debilidad fueron relatados en pacientes que recibieron quinolonas incluyendo clorhidrato de moxifloxacino. Pacientes en tratamiento con clorhidrato de moxifloxacino deben ser orientados a informar al médico antes de continuar el tratamiento si se desarrollan síntomas de neuropatía tales como dolor, sensación de quemazón, hormigueo, somnolencia o debilidad (véase ítem "Reacciones Adversas").

Reacciones psiquiátricas pueden ocurrir aun después de la primera administración de fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino. En casos muy raros, depresión o reacciones psicóticas pueden evolucionar para pensamientos suicidas o comportamiento autodestructivo como intentos de suicidio (véase ítem "Reacciones Adversas"). En los casos en que el paciente desarrolla estas reacciones, el clorhidrato de moxifloxacino debe ser discontinuado y deben instituirse medidas apropiadas. Se recomienda cautela, en el caso que el clorhidrato de moxifloxacino sea utilizado en pacientes psicóticos o en pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica.

Debido a la prevalencia generalizada y creciente de infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* resistente a las fluoroquinolonas, la monoterapia con moxifloxacino debe ser evitada en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica, salvo si *N. gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas puede ser excluida. Si *N. gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas no está excluida, se debe considerar la adición de un antibiótico apropiado que es regularmente activo contra *N. gonorrhoeae* (por ejemplo, cefalosporina) para la terapia empírica con moxifloxacino.

Los pacientes deben ser orientados a buscar un oftalmólogo inmediatamente en caso de modificaciones en la visión o algún otro síntoma ocular.

Este medicamento es diluido en solución glucosada al 5%. De esta forma, se debe considerar para fines de administración, datos clínicos y de laboratorio como niveles glucémicos y glucosuria. El monitoreo frecuente de concentraciones de glucosa, de electrolitos particularmente de potasio en el plasma se hace necesaria antes, durante y después de la administración de la solución de glucosa. Las soluciones inyectables de glucosa deben ser usadas con cuidado en pacientes con *Diabetes mellitus* subclínica o evidente, o intolerancia a carbohidratos. La administración de soluciones de glucosa debe realizarse con cautela en pacientes diabéticos, pues una infusión rápida puede causar hiperglucemia, así como en pacientes mal nutridos con deficiencia de tiamina, intolerancia y carbohidratos, septicemia. La administración intravenosa de la glucosa a los pacientes con deficiencia de tiamina y otras vitaminas del complejo B puede precipitar el desarrollo de la encefalopatía de Wernicke.

Las soluciones de glucosa no deben administrarse en pacientes con insuficiencia renal y después de ataque isquémico.

#### Disglucemia

Así como con todas las fluoroquinolonas, disturbios en la glucosa sanguínea, incluyendo tanto hipoglucemia como hiperglucemia, fueron relatados con clorhidrato de moxifloxacino. En pacientes tratados con clorhidrato de moxifloxacino, ocurrió disglucemia principalmente en pacientes diabéticos adultos mayores recibiendo tratamiento concomitante con un agente hipoglucemiante oral (por ejemplo, sulfonilurea) o con insulina. En pacientes diabéticos, se recomienda cuidadoso monitoreo de la glucosa sanguínea (véase ítem "Reacciones Adversas").

- Embarazo y lactancia

- Embarazo: el uso seguro de clorhidrato de moxifloxacino en mujeres embarazadas no fue establecido.

Se describieron lesiones articulares reversibles en niños tratados con algunas quinolonas, pero este efecto no fue observado entre fetos expuestos. Estudios en animales demostraron toxicidad en la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Consecuentemente, el uso de clorhidrato de moxifloxacino durante el embarazo está contraindicado.

Embarazo: categoría de riesgo C. Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica o del cirujano dentista.

- Lactancia: así como otras quinolonas, el clorhidrato de moxifloxacino demostró causar lesiones en el cartílago de las articulaciones que soportan peso en animales inmaduros. Datos preclínicos indican que pequeñas cantidades de moxifloxacino pueden ser secretadas en la leche humana. No existen datos disponibles sobre lactantes. Por lo tanto, está contraindicado el uso de clorhidrato de moxifloxacino en lactantes.

- Uso geriátrico: en general, el uso de soluciones con glucosa para un paciente adulto mayor deberá ser más criteriosa. Se sabe que la glucosa se excreta sustancialmente por los riñones, y el riesgo de reacciones tóxicas de las soluciones de glucosa puede ser mayor en los pacientes con función renal comprometida. Los pacientes adultos mayores pueden más probablemente tener la función renal disminuida, por eso, debe tomarse cuidado en el uso de soluciones glucosadas, y puede ser útil monitorear la función renal.

- Efectos sobre la habilidad de conducir vehículos y operar máquinas

Fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino, pueden resultar en una modificación de la habilidad del paciente para conducir vehículos u operar máquinas debido a reacciones del SNC y disturbios en la visión (véase ítem "Reacciones adversas").

Atención diabéticos: contiene azúcar.

## 6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Para las siguientes sustancias se comprobó la ausencia de interacción clínicamente relevante con clorhidrato de moxifloxacino: atenolol, ranitidina, suplementos de calcio, teofilina, ciclosporina, contraceptivos orales, glibenclamida, itraconazol, digoxina, morfina, probenecida. No son necesarios ajustes de dosis para estos compuestos.

- Warfarina - No se observó interacción durante el tratamiento concomitante con warfarina sobre la farmacocinética, el tiempo de protrombina y otros parámetros de la coagulación.

- Las modificaciones en la INR (Razón Normativa Internacional): Se describen casos de aumento de la actividad anticoagulante en pacientes recibiendo anticoagulantes concomitantemente con

antibióticos, incluyendo clorhidrato de moxifloxacin. La infección (y el proceso inflamatorio que la acompaña), la edad y el estado general del paciente son factores de riesgo. Aunque los estudios clínicos no hayan demostrado ninguna interacción entre el clorhidrato de moxifloxacin y la warfarina, se debe monitorear la INR y, si es necesario, ajustar la dosis del anticoagulante oral de modo apropiado.

- Digoxina - La farmacocinética de la digoxina no es significativamente modificada por moxifloxacin (y viceversa). Después de la administración repetida a voluntarios saludables, el moxifloxacin aumentó la  $C_{max}$  de la digoxina en aproximadamente un 30% en el estado de equilibrio sin afectar la ASC o los niveles mínimos.

- Carbón activo - La administración concomitante de carbón activo y 400 mg de moxifloxacin oral redujo la disponibilidad sistémica del fármaco en más del 80% impidiendo su absorción *in vivo*. La aplicación de carbón activo en la fase de absorción inicial impide aumentos adicionales de la exposición sistémica en casos de sobredosis.

Después de la administración intravenosa del fármaco, el carbón activado solamente redujo ligeramente la exposición sistémica (aproximadamente 20%).

- Interacciones con alcohol y nicotina

No se conocen interacciones entre clorhidrato de moxifloxacin y alcohol o nicotina.

## 7. CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO DEL MEDICAMENTO

Conservar a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C).

El período de eficacia aprobado para la solución inyectable es de 24 meses a partir de la fecha de fabricación impresa en el envase del producto. Número de lote y fechas de fabricación y validez: véase envase.

No usar el medicamento con el plazo de caducidad vencido. Guardarlo en su envase original.

El clorhidrato de moxifloxacin es una solución límpida, amarilla, inodora y exenta de partículas visibles.

Antes de usar, observar el aspecto del medicamento.

Todos los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños.

## 8. POSOLOGÍA y MODO DE USO

Dosis (adultos): La dosis recomendada de clorhidrato de moxifloxacin es de 400 mg una vez por día (250 mL de solución para infusión) para las indicaciones mencionadas en este prospecto y no debe ser excedida.

Duración del tratamiento: la duración del tratamiento debe ser determinada por la gravedad de la indicación o por la respuesta clínica. Se realizan las siguientes recomendaciones generales para el tratamiento de infecciones:

La terapia puede ser iniciada por la administración intravenosa, seguida de administración oral de los comprimidos recubiertos, cuando este clínicamente indicado.

Neumonía adquirida en la comunidad: la duración total del tratamiento recomendada para la administración secuencial (intravenosa seguida por oral) es de 7-14 días.

Infecciones complicadas de piel y anexos: duración total del tratamiento para la administración secuencial (intravenosa seguida por oral), 7 - 21 días.

Infecciones intraabdominales complicadas: duración total del tratamiento para la administración secuencial (intravenosa seguida por oral), 5 - 14 días.

El período de tratamiento recomendado para la respectiva indicación no debe ser excedido.

El clorhidrato de moxifloxacino 400 mg comprimidos y el clorhidrato de moxifloxacino 400 mg solución para perfusión intravenosa fueron evaluados en estudios clínicos en esquema de hasta 21 días de tratamiento (en infecciones complicadas de piel y anexos).

Modo de administración: La solución para perfusión debe aplicarse por vía intravenosa durante 60 minutos.

La solución para perfusión puede administrarse directamente o a través de un tubo T juntamente con soluciones para perfusión compatibles. Las siguientes soluciones para perfusión se mostraron estables durante un período de 24 horas, a temperatura ambiente, cuando se mezclaron al clorhidrato de moxifloxacino solución para perfusión, pudiendo ser consideradas como compatibles: agua para inyección, cloruro de sodio 0,9%, cloruro de sodio 1 M, glucosa 5%, 10% o 40%, xilitol 20%, solución de Ringer, solución de Ringer lactato.

Si es necesario, aplicar otras medicaciones asociadas al clorhidrato de moxifloxacino solución para perfusión, deberán administrarse separadamente (véase también incompatibilidades).

Solamente podrán usarse soluciones lípidas. Almacenar en el embalaje original.

Incompatibilidades: Las soluciones de cloruro de sodio 10% y 20% y de bicarbonato de sodio 4,2% y 8,4% mostraron ser incompatibles con la solución de perfusión de clorhidrato de moxifloxacino.

- Informaciones adicionales para poblaciones especiales:

Niños y Adolescentes

La eficacia y la seguridad del moxifloxacino en niños y adolescentes no fueron establecidas (véase también contraindicaciones).

#### Pacientes Geriátricos

No es necesario el ajuste de dosis en adultos mayores.

#### Diferencias étnicas

No es necesario el ajuste de dosis en grupos étnicos.

#### Pacientes con modificación hepática

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con la función hepática modificada (véase también Advertencias Precauciones con relación al uso en pacientes con cirrosis hepática).

#### Pacientes con modificación renal

Es innecesario el ajuste de dosis en pacientes con modificación de la función renal (inclusive para depuración de la creatinina  $\leq 30$  mUmin/1,73m<sup>2</sup>) y en pacientes en diálisis crónica, es decir, hemodiálisis y diálisis peritoneal continua ambulatoria.

### 9. REACCIONES ADVERSAS

Se presentan a seguir las reacciones adversas al medicamento basadas en todos los estudios clínicos con moxifloxacino 400 mg (oral y secuencial [IV/oral]/solamente administración intravenosa) clasificadas por categoría de frecuencia CIOMS III (total de n = 17.951, incluyendo n = 4583 de estudios de terapia secuencial/intravenosa; posición de mayo/2010).

Las reacciones adversas clasificadas como "comunes" fueron observadas con frecuencia inferior al 3%, con excepción de náuseas y diarrea.

Las reacciones adversas basadas en relatos postcomercialización (posición: mayo/2010) están impresas en **negrito** y en **letras mayúsculas**.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad, de acuerdo con cada grupo de frecuencia. Las frecuencias se definen como

Común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco común ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy rara ( $< 1/10.000$ ).

CLASIFICACIÓN	COMÚN	POCO COMÚN	RARA	MUY RARA
Sistema corporal (MedDRA)				
Infecciones e Infestaciones	Superinfecciones micóticas			
Disturbios del Sistema Linfático y Sanguíneo		Anemia Leucopenia(s) Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia Tiempo de protrombina aumentado / aumento de INR	Nivel anormal de tromboplastina	Nivel de protrombina aumentado/ disminución de INR Anomalías en el valor de protrombina/ INR
Disturbios del Sistema Inmunológico		Reacción alérgica Prurito <i>Rash</i> Urticaria Eosinofilia sanguínea	Reacción anafiláctica/ anafilactoide Edema alérgico/ angioedema (incl. edema laríngeo, con potencial riesgo para la vida)	Shock anafiláctico/ anafilactoide (con potencial riesgo para la vida)
Disturbios Metabólicos y Nutricionales		Hiperlipidemia	Hiperglucemia Hiperuricemia	Hipoglucemia
Disturbios Psiquiátricos		Reacciones de Ansiedad Hiperactividad psicomotriz/ agitación	Labilidad emocional Depresión EN CASOS MUY RAROS POTENCIALMENTE CULMINANDO EN COMPORTAMIENTO AUTODESTRUCTIVO, COMO IDEACIÓN DE SUICIDIO/ PENSAMIENTOS SUICIDAS INTENTOS DE SUICIDIO) Alucinaciones	Despersonalización Reacciones psicóticas (POTENCIALMENTE CULMINANDO EN COMPORTAMIENTO AUTODESTRUCTIVO, COMO IDEACIÓN DE SUICIDIO/ PENSAMIENTOS SUICIDAS O INTENTOS DE SUICIDIO)



Disturbios del Sistema Nervioso	Cefalea Mareo	Parestesia y disestesia Disturbios del paladar (incl. ageusia en casos muy raros) Confusión y desorientación Disturbios del sueño Temblor Vértigos Somnolencia	Hipoestesia Disturbios del olfato (incl. anosmia) Sueños anormales Disturbio de la coordinación (incl. disturbio de la marcha, espec. debido al mareo a vértigo; EN CASOS MUY RAROS LLEVANDO A LA CAÍDA CON LESIONES, ESPEC. EN ADULTOS MAYORES) Convulsiones con Diferentes Manifestaciones clínicas (incl. convulsiones de gran daño) Disturbio de atención Disturbios del habla Amnesia Neuropatía periférica y polineuropatía	Hiperestesia
---------------------------------	---------------	--	---	--------------

Disturbios Oculares		Disturbios visuales (especialmente en el curso de reacciones del SNC)		Pérdida transitoria de la visión (especialmente en el curso de reacciones del SNC)
Disturbios del Oído y Laberinto			Zumbido Deficiencia auditiva, incluyendo sordera (generalmente reversible)	
Disturbios del Sistema Cardiovascular	Prolongamiento del intervalo QT en pacientes	Prolongamiento del intervalo QT Palpitaciones Taquicardia Vasodilatación	Taquiarritmias ventriculares Síncope Hipertensión Hipotensión	Arritmias inespecíficas <i>TORSADES DE POINTES*</i> PARO CARDÍACO** (ESPECIALMENTE EN LOS PACIENTES CON CONDICIONES PROARRÍTMICAS)