

## FICHA TÉCNICA

### ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Moxifloxacino Apotex 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 436,33 mg de hidrocloreto de moxifloxacino equivalente a 400 mg de moxifloxacino.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película, de color marrón rojizo, en forma de cápsula, biconvexos, marcados con “APO” en una cara y con “MX 400” en la otra.

#### 4. DATOS CLÍNICOS

##### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Moxifloxacino 400 mg comprimidos recubiertos con película está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas en pacientes con 18 años en adelante, causadas por microorganismos sensibles a moxifloxacino (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Moxifloxacino debe utilizarse solamente cuando no se considera apropiado el uso de otros agentes antibacterianos que son habitualmente recomendados para el tratamiento inicial de estas infecciones o cuando éstos han fracasado en la resolución de la infección:

- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada)
- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica (adecuadamente diagnosticada)
- Neumonía adquirida en la comunidad, excepto casos graves
- Enfermedad inflamatoria pélvica leve o moderada (p. ej. infecciones de tracto genital superior femenino, incluyendo salpingitis y endometritis), sin absceso tubo-ovárico o pélvico asociados. Moxifloxacino 400 mg comprimidos recubiertos con película no se recomienda para el uso en monoterapia en la enfermedad inflamatoria pélvica leve o moderada sino que debe administrarse en combinación con otro agente antibacteriano apropiado (p. ej. cefalosporina) debido al incremento de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a moxifloxacino, a no ser que pueda excluirse la presencia de cepas de *Neisseriagonorrhoeae* resistentes a moxifloxacino (ver secciones 4.4 y 5.1)

Moxifloxacino 400 mg comprimidos recubiertos con película también puede ser utilizado para completar el tratamiento en aquellos pacientes que han demostrado mejoría durante el tratamiento inicial con moxifloxacino intravenoso para las siguientes indicaciones:

- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos

Moxifloxacino 400 mg comprimidos recubiertos con película 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 agentes antibacterianos.

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología (adultos)

Un comprimido recubierto con película de 400 mg una vez al día.

### *Pacientes con insuficiencia renal o 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 (para más información ver sección 5.2).

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática son escasos (ver sección 4.3).

### *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 (ver sección 4.3).

### Forma de administración

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

### Duración de la administración

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

- |   |             |
|---|-------------|
| • Exacerbación aguda de la bronquitis crónica     | 5 - 10 días |
| • Neumonía adquirida en la comunidad              | 10 días     |
| • Sinusitis bacteriana aguda                      | 7 días      |
| • Enfermedad inflamatoria pélvica leve a moderada | 14 días     |

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

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

## 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a Moxifloxacino, otras quinolonas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6)
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con historia de enfermedad en los tendones asociada al tratamiento con quinolonas.

En investigaciones preclínicas 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, 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 (ver sección 4.5).

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 (LSN).

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

El beneficio del tratamiento con moxifloxacino, 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 relacionadas con la prolongación del QTc

Se ha demostrado que moxifloxacino produce una prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma (ECG) de algunos pacientes. En el análisis de los ECGs obtenidos en el programa de ensayos clínicos, la prolongación del intervalo QTc con moxifloxacino fue  $6 \pm 26$  ms, 1,4% comparado con el valor basal. Como las mujeres tienden a tener un intervalo QTc inicial más prolongado que los hombres, 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 moxifloxacino se deben utilizar con precaución aquellos medicamentos con potencial para reducir los niveles de potasio (ver secciones 4.3 y 4.5).

Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes con afecciones proarrítmicas en curso (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), como por ejemplo isquemia 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 (ver sección 4.3). 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 notificado reacciones alérgicas y de hipersensibilidad, tras la primera administración de fluoroquinolonas, moxifloxacino incluido. Las reacciones anafilácticas pueden evolucionar hasta un shock que ponga en peligro la vida, incluso tras la primera administración. En estos casos, se debe interrumpir la administración de moxifloxacino e instaurar 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 consulten 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 la necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.8). Si se producen reacciones cutáneas 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 padecer convulsiones

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

### Neuropatía periférica

Se han notificado casos de polineuropatía sensorial o sensorimotora que produce parestesias, hipoestusias, disestesias o debilidad en pacientes en tratamiento con quinolonas, moxifloxacino incluido. Deberá advertirse a los pacientes en tratamiento con moxifloxacino que informen a su médico si se desarrollan síntomas de neuropatía tales como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento o debilidad, antes de continuar con el tratamiento (ver sección 4.8).

### Reacciones psiquiátricas

Pueden producirse reacciones psiquiátricas incluso después de la primera administración de quinolonas, incluyendo el moxifloxacino. En muy raros casos las reacciones psicóticas o depresión han progresado a pensamientos suicidas y comportamiento autolesivo tales como intento de suicidio (ver sección 4.8). En caso de que el paciente desarrolle esas reacciones, deberá interrumpirse el tratamiento con moxifloxacino e instaurar las medidas apropiadas. Se recomienda precaución en el caso de tener que utilizarse en pacientes psicóticos o en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

### Diarrea asociada a 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/rotura de tendones

El tratamiento con quinolonas, moxifloxacino incluido, puede producir inflamación y rotura de tendones (especialmente del tendón de Aquiles), a veces bilateral, incluso en las 48 horas siguientes al inicio del tratamiento y hasta varios meses después de la suspensión del tratamiento según se ha notificado. El riesgo de tendinitis y rotura de tendones aumenta en pacientes de edad avanzada y en los tratados concomitantemente con corticosteroides. 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 con su médico inmediatamente con el fin de iniciar el tratamiento adecuado (por ejemplo inmovilización) del tendón afectado (ver secciones 4.3 y 4.8).

### 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 deshidratación puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.

### Alteraciones de la visión

Si la visión aparece alterada o se experimenta cualquier efecto en los ojos debe consultarse a un oftalmólogo inmediatamente (ver secciones 4.7 y 4.8).

#### Prevención de 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 para que eviten la exposición a radiaciones ultravioleta (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 real 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 intolerancia a la galactosa, deficiencia de la lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Pacientes con enfermedad pélvica inflamatoria

Para pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica complicada (p. ej. asociada con absceso tubo-ovárico o pélvico), en el que el tratamiento intravenoso se considera necesario, no se recomienda el tratamiento con Moxifloxacino 400 mg comprimidos recubiertos con película.

La enfermedad inflamatoria pélvica puede ser 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 menos que pueda excluirse la resistencia a moxifloxacino de la cepa de *Neisseria gonorrhoeae*. 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 especiales

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

El tratamiento con moxifloxacino puede interferir con el análisis de cultivo de *Mycobacterium* spp. por supresión del crecimiento de la micobacteria produciendo resultados falso negativos.

#### 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 (ver sección 5.1).

#### Población pediátrica

Debido a los efectos adversos en el cartílago en animales inmaduros (ver sección 5.3) el uso de moxifloxacino en niños o adolescentes menores de 18 años está contraindicado (ver sección 4.3).

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Interacciones con medicamentos

No puede excluirse que se produzca un efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT entre moxifloxacino y otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT. Esto puede suponer un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo *torsade de pointes*. Por tanto, la co-administración de moxifloxacino con alguno de los siguientes medicamentos está contraindicada (ver también sección 4.3):

- antiarrítmicos de la clase IA (p. ej., quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- antiarrítmicos de la clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- antipsicóticos (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)
- fármacos de otros tipos (cisaprida, vincamina IV, bepridil, difemanilo).

Moxifloxacino debe ser utilizado con precaución en pacientes que estén tomando medicamentos que puedan reducir los niveles de potasio o medicamentos que estén asociados a una bradicardia clínica significativa.

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.

La administración concomitante de carbón activado con una dosis oral de 400 mg de moxifloxacino conduce a una disminución pronunciada de la absorción del fármaco y a una reducción de su biodisponibilidad sistémica en más del 80%. Por lo tanto, el uso concomitante de los dos fármacos no está recomendado (excepto en caso de sobredosis, ver sección 4.9).

Después de dosis repetidas en voluntarios sanos, moxifloxacino aumentó la  $C_{máx}$  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.

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 la glibenclamida no tuvieron efecto alguno en los parámetros farmacodinámicos (glucosa en sangre, insulina). Por consiguiente, no se observó ninguna interacción clínicamente relevante entre el moxifloxacino y la 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 enfermedades infecciosas e inflamatorias, la edad y el estado general del 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.

Estudios clínicos han demostrado que no se producen 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 P450 humanos avalan este dato. Considerando estos resultados, la interacción metabólica vía enzimas P-450 es poco probable.

#### Interacción con alimentos

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

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No se ha evaluado la seguridad de moxifloxacino en el embarazo humano. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para los humanos. Debido al riesgo experimental de daño de las fluoroquinolonas en el cartílago de las

articulaciones que soportan peso de animales inmaduros y las lesiones articulares reversibles descritas en niños recibiendo algunas fluoroquinolonas, moxifloxacino no debe utilizarse en mujeres embarazadas (ver sección 4.3).

#### Lactancia

No se dispone de datos en madres lactantes. Los datos preclínicos indican que pequeñas cantidades de moxifloxacino pasan a la leche materna. En ausencia de datos en humanos y debido al riesgo experimental del daño de las fluoroquinolonas en el cartílago de las articulaciones que soportan peso de animales inmaduros, la lactancia materna está contraindicada durante el tratamiento con moxifloxacino (ver sección 4.3).

#### Fertilidad

En estudios en animales, la fertilidad no se vio afectada por el tratamiento con este medicamento (ver sección 5.3).

### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de moxifloxacino sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, las fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino, pueden producir un trastorno de la capacidad del paciente para conducir o manejar maquinaria debido a reacciones del SNC (p. ej. mareo, pérdida de visión transitoria aguda, ver sección 4.8) o pérdida de la conciencia aguda y de breve duración (síncope, ver sección 4.8). Debe aconsejarse a los pacientes que observen cómo reaccionan a moxifloxacino antes de conducir o manejar maquinaria.

### 4.8. 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%.

Las reacciones adversas se muestran, dentro de cada grupo de frecuencias, en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como sigue:

- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Sobreinfecciones debidas a bacterias resistentes u hongos, como la candidiasis oral y vaginal			
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		Anemia Leucopenia(s) Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia Eosinofilia Prolongación del tiempo de protrombina/ aumento del INR		Aumento del valor de protrombina/ disminución del INR Agranulocitosis

<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		Reacción alérgica (ver sección 4.4)	Anafilaxia, incluyendo de forma muy rara un shock que ponga en peligro la vida (ver sección 4.4) Edema alérgico/angioede ma (incluyendo el edema laríngeo, que puede poner en peligro la vida, ver sección 4.4)	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Hiperlipemia	Hiperglucemia Hiperuricemia	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Reacciones de ansiedad Hiperactividad psicomotora /agitación	Labilidad emocional, Depresión (en casos muy raros puede conducir a comportamientos autolesivos tales como ideación suicida, pensamientos o intentos de suicidio, ver sección 4.4) Alucinaciones	Despersonalizació n Reacciones psicóticas (que puede conducir a comportamiento s auto lesivos tales como ideación suicida, pensamientos o intentos de suicidio, ver sección 4.4)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea Mareo	Parestesia y disestesia Alteraciones del gusto (incluyendo ageusia en casos muy raros) Confusión y desorientación Alteraciones del sueño (predominanteme nte insomnio) Temblor Vértigo Somnolencia	Hipostesia 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 (ver sección 4.4) Trastornos en la concentración Alteración del habla Amnesia Neuropatía periférica y	Hiperestesia



			polineuropatía	
<b>Trastornos oculares</b>		Alteraciones visuales como diplopía y visión borrosa (especialmente en el curso de reacciones del SNC, ver sección 4.4)		Pérdida transitoria de la visión (especialmente en el curso de reacciones del SNC, ver secciones 4.4 y 4.7)
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			Acúfenos Deficiencias auditivas incl. sordera (normalmente reversible)	
<b>Trastornos cardíacos</b>	Prolongación de QT en pacientes con hipopotasemia (ver secciones 4.3 y 4.4)	Prolongación de QT (ver sección 4.4) Palpitaciones Taquicardia Fibrilación auricular Angina de pecho	Taquiarritmias ventriculares Síncope (es decir, pérdida de la conciencia aguda y de breve duración)	Arritmias inespecíficas <i>Torsade de pointes</i> (ver sección 4.4) Paro cardíaco (ver sección 4.4)
<b>Trastornos vasculares</b>		Vasodilatación	Hipertensión Hipotensión	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Disnea (incluyendo las alteraciones asmáticas)		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas Vómitos Dolor gastrointestinal y abdominal Diarrea	Anorexia Estreñimiento Dispepsia Flatulencia Gastritis Aumento de amilasa	Disfagia Estomatitis Colitis asociada a antibióticos (incl. colitis pseudomembranosa, en casos muy raros asociada con complicaciones que ponen en peligro la vida, ver sección 4.4)	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	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, ver sección 4.4)

<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>		Prurito Exantema Urticaria Piel seca		Reacciones cutáneas bullosas del tipo del síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (con posible peligro para la vida, ver sección 4.4)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Artralgia Mialgia	Tendinitis (ver sección 4.4) Calambres musculares Espasmos musculares Debilidad muscular	Rotura tendinosa (ver sección 4.4) Artritis Rigidez muscular Exacerbación de los síntomas de miastenia gravis (ver sección 4.4)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Deshidratación	Insuficiencia renal (incluido el aumento del BUN y la creatinina) Insuficiencia renal (ver sección 4.4)	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Malestar (principalmente astenia o fatiga) Dolores inespecíficos (incl. dolor de espalda, torácico, pélvico y de extremidades) Sudoración	Edema	

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, rhabdomiólisis, reacciones de fotosensibilidad y neuropatía periférica (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### **4.9. Sobredosis**

No se recomiendan medidas específicas contra una sobredosis accidental. En caso de sobredosis, deberá iniciarse tratamiento sintomático. Debido a la posibilidad de prolongación del intervalo QT, deberá llevarse a cabo una monitorización por 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 al Moxifloxacino.

### Población pediátrica

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Quinolonas antibacterianas, fluoroquinolonas  
Código ATC: J01MA 14

#### Mecanismo de acción

Moxifloxacino posee actividad *in vitro* frente a un amplio espectro de microorganismos patógenos Gram-positivos y Gram-negativos.

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 el eflujo activo, asociado a los genes *norA* *opmR*A 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* 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 eflujo también pueden modificar la sensibilidad a moxifloxacino.

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 eflujo activo 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

Puntos de corte clínicos de CMI y de difusión en disco establecidos por EUCAST para moxifloxacino (01/01/2011):

Microorganismo	Sensible	Resistente
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5 mg/l = 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	0,5 mg/l = 22 mm	> 0,5 mg/l = 22 mm
<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C, G	0,5 mg/l	> 1 mg/l

	= 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
Puntos de corte no relacionados con la especie*	0,5 mg/l	> 1 mg/l

\* Los puntos de corte no relacionados con la especie se determinaron principalmente a partir de datos farmacocinéticos/farmacodinámicos y son independientes de las distribuciones de CMI de las especies en cuestión. Sólo se utilizan para especies sin punto de corte específico asignado y no se deben utilizar en especies para las que no se han determinado todavía criterios de interpretación.

### 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 sobre 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.

<b>Especies frecuentemente sensibles</b>
<u>Microorganismos aerobios Gram positivos</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (sensible a meticilina) <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B) <i>Streptococcus</i> grupo <i>milleri</i> * ( <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> and <i>S. intermedius</i> ) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (grupo A) <i>Streptococcus</i> grupo <i>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> )
<u>Microorganismos aerobios Gram negativos</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Microorganismos anaerobios</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<u>"Otros" microorganismos</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<b>Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema</b>

<u>Microorganismos aerobios Gram positivos</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (resistente a meticilina) <sup>+</sup>
<u>Microorganismos aerobios Gram negativos</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * + <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Microorganismos anaerobios</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
<b>Organismos intrínsecamente resistentes</b>
<u>Microorganismos aerobios Gram negativos</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<p>*La actividad ha sido satisfactoriamente demostrada en cepas sensibles en los ensayos clínicos en las indicaciones autorizadas.</p> <p>#Las cepas productoras de ESBL son resistentes a fluoroquinolonas</p> <p>+Tasa de resistencia &gt; 50 % en uno o más países</p>

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### 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 de dosis única y hasta 600 mg de una dosis al día durante 10 días. Tras una dosis oral de 400 mg, se alcanzan concentraciones máximas de 3,1 mg/l en 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 una AUC de 35 mg.h/l. El volumen de distribución en estado estacionario (V<sub>ss</sub>) 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. 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	Relación Tejido / Plasma
Plasma	3,1 mg/l	-
Saliva	3,6 mg/l	0,75 - 1,3
Líquido vesicular	1,6 <sup>1</sup> mg/l	1,7 <sup>1</sup>
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 <sup>2</sup> mg/l	0,8 - 1,4 <sup>2,3</sup>
Tracto genital femenino *	10,2 <sup>4</sup> mg/kg	1,72 <sup>4</sup>
* Administración intravenosa de una dosis única de 400 mg		
<sup>1</sup> 10 h después de la administración		
<sup>2</sup> concentración libre		
<sup>3</sup> desde 3 h hasta 36 h tras la dosis		
<sup>4</sup> al final de la perfusión intravenosa		

### Biotransformación

Moxifloxacino experimenta una biotransformación en 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 reacciones de 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 hasta aproximadamente 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, aproximadamente 2,5% de M1 y aproximadamente 14% de M2) y en las heces (aproximadamente 25% de fármaco inalterado, aproximadamente 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.

#### *Personas de edad avanzada y pacientes 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 moxifloxacino no difieren de manera significativa en pacientes con insuficiencia renal (incluyendo un aclaramiento de creatinina >20 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). A medida que la función renal disminuye las concentraciones del metabolito M2 (glucurónido) aumentan en un factor de 2,5 (con un aclaramiento de creatinina de <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

#### *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 moxifloxacino en pacientes con función hepática alterada es insuficiente.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Se observaron efectos sobre el sistema hematopoyético en ratas y monos (ligera disminución de eritrocitos y plaquetas). Al igual que con otras quinolonas se observó hepatotoxicidad (elevación de los enzimas hepáticos y degeneración vacuolar) en ratas, monos y perros. En monos se produjo toxicidad del SNC

(convulsiones). Estos efectos se observaron solamente después del tratamiento con dosis altas de moxifloxacino o después de un tratamiento prolongado.

Al igual que con otras quinolonas, moxifloxacino es genotóxico en tests *in vitro* que utilizan células bacterianas o de mamíferos. Ya que estos efectos pueden ser explicados por una interacción con la girasa bacteriana y a concentraciones mayores por una interacción con la topoisomerasa II en las células de mamíferos, se presume que existe un umbral de concentración para la genotoxicidad. En los tests *in vivo* no se encontró ninguna evidencia de genotoxicidad, a pesar del hecho de emplear dosis muy altas de moxifloxacino. Así pues, puede aportarse un margen de seguridad suficiente para las dosis terapéuticas en humanos. Moxifloxacino resultó no cancerígeno en estudios de iniciación/provocación en ratas.

Muchas quinolonas son fotorreactivas y pueden inducir fototoxicidad, fotomutagenicidad y fotocarcinogenicidad. Por el contrario, moxifloxacino demostró carecer de propiedades fototóxicas y fotogenotóxicas cuando se ensayó en un amplio programa de estudios *in vivo* e *in vitro*. Bajo las mismas condiciones otras quinolonas sí indujeron efectos.

A altas concentraciones, el moxifloxacino es un inhibidor del componente rápido del rectificador retardado de la corriente de potasio del corazón, y por ello puede causar prolongaciones del intervalo QT. Los estudios toxicológicos realizados en perros, empleando dosis orales de  $\geq 90$  mg/kg y alcanzando concentraciones plasmáticas de  $\geq 16$  mg/l causaron prolongaciones del QT, pero no arritmias. Solamente después de una administración intravenosa altamente acumulativa de más de 50 veces la dosis humana ( $>300$  mg/kg), alcanzando niveles plasmáticos de  $\geq 200$  mg/l (más de 40 veces el nivel terapéutico) se observaron arritmias ventriculares sin desenlace mortal y reversibles.

Se sabe que las quinolonas producen lesiones en el cartílago de las articulaciones diartrodiales mayores en animales inmaduros. La dosis oral más baja de moxifloxacino que produjo toxicidad articular en perros jóvenes fue cuatro veces superior, expresada en mg/kg, a la máxima dosis terapéutica recomendada de 400 mg (suponiendo un peso corporal de 50 kg) con concentraciones plasmáticas de dos a tres veces superiores a las correspondientes a la máxima dosis terapéutica.

Los ensayos de toxicidad en ratas y monos (de dosis repetidas hasta 6 meses) no revelaron indicios de riesgo oculotóxico. En perros, dosis orales altas ( $\geq 60$  mg/kg) que alcanzaron concentraciones plasmáticas de  $\geq 20$  mg/l causaron cambios en el electroretinograma y en casos aislados atrofia de la retina.

Los estudios para la reproducción realizados en ratas, conejos y monos indican que moxifloxacino atraviesa la barrera placentaria. Los estudios en ratas (p.o. e i.v.) y monos (p.o.) no mostraron indicios de teratogénesis ni trastornos de la fertilidad tras la administración de moxifloxacino. En fetos de conejos se observó, solamente a una dosis (20 mg/kg i.v.) asociada a toxicidad materna grave, una ligera incidencia de malformaciones en vértebras y costillas. Hubo un aumento de la incidencia de abortos en monos y conejos a las concentraciones plasmáticas terapéuticas humanas. En ratas, se observó disminución de peso fetal, mayor pérdida prenatal, leve aumento de la duración de la gestación y aumento de la actividad espontánea de algunas crías macho y hembra a dosis 63 veces superiores a la dosis máxima recomendada, expresada en mg/kg, y con concentraciones plasmáticas dentro del rango de la dosis terapéutica humana.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### *Núcleo*

Celulosa en polvo

Almidón pregelatinizado de maíz

Croscamelosa sódica

Dióxido de silicio coloidal  
Estearato de magnesio

*Película de recubrimiento*

Alcohol polivinílico  
Macrogol 8000 Carbowax  
Talco  
Dióxido de titanio  
Óxido de hierro rojo Euroxide

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede

## **6.3. Periodo de validez**

2 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 30 °C.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Moxifloxacino Apotex comprimidos están acondicionados en blísters de PVC/PVDC/aluminio que contienen 5, 7, 10 o 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Apotex Europe, B.V.  
Archimedesweg 2,  
2333 CN Leiden,  
Países Bajos

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Nº de registro AEMPS:

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Diciembre 2013

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2013