

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Moxifloxacino Mylan 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de moxifloxacino (en forma de hidrocloreto).

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,640 mg de lecitina de soja (E332).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Cada comprimido recubierto con película es de color rosa, con forma de cápsula, biconvexo, con borde biselado y está marcado con "M" en una cara y "MO1" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Moxifloxacino Mylan está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas en pacientes de 18 años en adelante, causadas por bacterias sensibles a moxifloxacino (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Solo se debe usar moxifloxacino cuando se considere inapropiado el uso de agentes antibacterianos que normalmente se recomiendan para el tratamiento inicial de estas infecciones o cuando este tratamiento haya fracasado:

- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada).
En sinusitis bacteriana aguda, Moxifloxacino Mylan solo se debe utilizar cuando no se considere apropiado el uso de otros antibacterianos recomendados de forma habitual para el tratamiento de estas infecciones.
- Exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis incluida) (adecuadamente diagnosticada).
En enfermedad pulmonar obstructiva crónica (bronquitis incluida), Moxifloxacino Mylan solo se debe utilizar cuando no se considere apropiado el uso de otros antibacterianos recomendados de forma habitual para el tratamiento de estas infecciones.
- 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 Mylan 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 *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a moxifloxacino (ver secciones 4.4 y 5.1).

Moxifloxacino Mylan también se puede usar para tratar pacientes que han mostrado una mejoría durante el tratamiento inicial con moxifloxacino por vía intravenosa para las siguientes indicaciones:

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

Moxifloxacino Mylan 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: La dosis recomendada es de un comprimido recubierto con película de 400 mg una vez al día.

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 y diálisis peritoneal ambulatoria continua (para más información ver sección 5.2).

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática son insuficientes (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

El comprimido recubierto con película es para uso por vía oral, se debe tragar entero con suficiente líquido y puede tomarse independientemente de las comidas.

Duración de la administración

Moxifloxacino debe 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 o moderada 14 días

Moxifloxacino ha sido estudiado en ensayos clínicos durante tratamientos de hasta 14 días.

Tratamiento secuencial (administración intravenosa seguida de administración oral)

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

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, otras quinolonas, soja, cacahuets o a alguno de los excipientes enumerados en la sección 6.1.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).
- Pacientes menores de 18 años.

- Pacientes con historia de enfermedades/trastornos en los tendones asociados 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 de la exposición a moxifloxacino. Por razones de seguridad farmacológica, moxifloxacino está contraindicado en pacientes con:

- Prolongación del QT congénita o adquirida y documentada.
- Alteraciones electrolíticas, particularmente hipopotasemia 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 también 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 > 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 el apartado de advertencias y precauciones especiales de empleo.

Se debe evitar el uso de moxifloxacino en pacientes que hayan experimentado con anterioridad reacciones adversas graves con el uso de medicamentos que contienen quinolonas o fluoroquinolonas (ver sección 4.8). El tratamiento de estos pacientes con moxifloxacino solo se debe iniciar en ausencia de opciones terapéuticas alternativas y después de una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo (ver también sección 4.3).

Prolongación del intervalo QTc y estados clínicos potencialmente relacionados con la prolongación del intervalo QTc

Se ha demostrado que moxifloxacino produce una prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma de algunos pacientes. En el análisis de los ECGs obtenidos en el programa de ensayos clínicos, la prolongación del intervalo QTc con moxifloxacino fue $6 \text{ ms} \pm 26 \text{ ms}$, 1,4 % comparado con el valor basal. Dado que 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 sobre el intervalo QT asociados al fármaco.

En pacientes en tratamiento con moxifloxacino se deben utilizar con precaución aquellos medicamentos con potencial para reducir los niveles de potasio (ver también 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). La magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar si se incrementan las concentraciones del fármaco. Por ello no se debe 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.

Diseción y aneurisma aórtico y regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas

Los estudios epidemiológicos informan de un aumento del riesgo de aneurisma y diseción aórticos, especialmente en pacientes de edad avanzada, y de regurgitación de válvulas mitral y aórtica tras la

administración de fluoroquinolonas. Se han notificado casos de disección o aneurisma aórticos, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas (ver sección 4.8).

Por consiguiente, las fluoroquinolonas solo se deben utilizar tras una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo y tras considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares de aneurisma o enfermedades congénitas de las válvulas cardíacas, en pacientes diagnosticados de aneurisma aórtico y/o disección aórtica preexistentes o enfermedades de las válvulas cardíacas, o en presencia de otros factores de riesgo o trastornos que predispongan tanto para aneurisma y disección aórticos como para la regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (por ejemplo, trastornos del tejido conjuntivo como el síndrome de Marfan o de Ehlers-Danlos, síndrome de Turner, enfermedad de Behcet, hipertensión y artritis reumatoide); o disección y aneurisma aórticos (por ejemplo, trastornos vasculares como la arteritis de Takayasu, la arteritis de células gigantes, la aterosclerosis conocida o el síndrome de Sjögren); o regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (p. ej., endocarditis infecciosa).

El riesgo de disección y aneurisma aórticos y su rotura también puede aumentar en pacientes tratados de forma concomitante con corticoesteroides sistémicos.

En caso de dolor abdominal, torácico o de espalda repentino, se indicará a los pacientes que consulten de inmediato a un médico en un servicio de urgencias.

Se debe recomendar a los pacientes que acudan inmediatamente a un médico en caso de disnea aguda, aparición reciente de palpitations cardíacas o aparición de edema abdominal o de las extremidades inferiores.

Hipersensibilidad/reacciones alérgicas

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

Reacciones adversas graves incapacitantes, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles

Se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves incapacitantes, de duración prolongada (persistentes durante meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a diferentes y, en ocasiones, múltiples sistemas corporales (musculoesquelético, nervioso, psiquiátrico y sensorial) en pacientes que recibieron quinolonas y fluoroquinolonas, con independencia de su edad y de los factores de riesgo preexistentes. Ante los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave se debe interrumpir de manera inmediata el tratamiento con moxifloxacino, y se indicará a los pacientes que contacten con su médico.

Alteración hepática grave

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 de la función hepática.

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés), incluyendo la necrólisis epidérmica tóxica (NET: también conocida como síndrome de Lyell), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) con moxifloxacino, que pueden poner en peligro la vida o ser mortales (ver sección 4.8). En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos o síntomas que sugieran la aparición de estas reacciones, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con moxifloxacino y se debe considerar un tratamiento

alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ, NET o PEGA con el uso de moxifloxacino, no se debe reiniciar el tratamiento con moxifloxacino en este paciente en ningún momento.

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 o en presencia de otros factores de riesgo que puedan predisponer a padecer convulsiones o reducir el umbral de las mismas. Si se producen convulsiones, se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino y tomar las medidas adecuadas.

Neuropatía periférica

En pacientes tratados con quinolonas y fluoroquinolonas se han notificado casos de polineuropatía sensitiva o sensitivo-motora que dieron lugar a parestesia, hipoestesia, disestesia o debilidad. Se debe indicar a los pacientes en tratamiento con moxifloxacino que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía, tales como dolor, quemazón, hormigueo, entumecimiento o debilidad, para prevenir el desarrollo de una enfermedad irreversible (ver sección 4.8).

Reacciones psiquiátricas

Pueden producirse reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de quinolonas, incluyendo moxifloxacino. En casos muy raros, las reacciones psicóticas o la depresión han evolucionado a pensamientos suicidas y conductas autolesivas como intentos de suicidio (ver sección 4.8). En el caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino y tomar las medidas adecuadas. Se recomienda precaución si moxifloxacino es utilizado en pacientes psicóticos o en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

Diarrea asociada al uso de antibióticos, incluyendo colitis

Se han notificado casos de diarrea asociada a antibióticos (DAA) y colitis asociada a antibióticos (CAA), 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 DAA o CAA, debe suspenderse el tratamiento en curso con agentes antibacterianos, incluyendo moxifloxacino, y se deben iniciar inmediatamente las 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 agravarse.

Tendinitis y rotura de tendones

Se pueden producir tendinitis y rotura de tendones (especialmente, pero no únicamente limitada, al tendón de Aquiles), a veces bilateral, ya en las primeras 48 horas desde el inicio del tratamiento con quinolonas y fluoroquinolonas, y se han notificado casos hasta varios meses después de interrumpir el mismo. El riesgo de tendinitis y rotura de tendones se encuentra aumentado en los pacientes de edad avanzada, en los pacientes con insuficiencia renal, en pacientes que han recibido trasplantes de órganos sólidos y en los pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de corticosteroides.

Ante el primer signo de tendinitis (p. ej., tumefacción dolorosa, inflamación), se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino y se debe considerar un tratamiento alternativo. Se deben tratar de manera apropiada (p. ej., inmovilización) la(s) extremidad(es) afectada(s). No se deben utilizar corticosteroides si se producen signos de tendinopatía.

Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes de edad avanzada con alteración renal deben usar moxifloxacin con precaución si son incapaces de mantener una ingesta adecuada de líquidos, porque la deshidratación puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.

Alteraciones visuales

Si se produce una alteración visual o si experimenta cualquier efecto en los ojos, debe consultarse a un oftalmólogo inmediatamente (ver secciones 4.7 y 4.8).

Disglucemia

Como con todas las quinolonas, se han notificado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo hipoglucemia e hiperglucemia (ver sección 4.8), normalmente en pacientes diabéticos que recibían tratamiento concomitante con hipoglucemiante oral (por ejemplo, glibenclamida) o con insulina. Se han notificado casos de hipoglucemia. Se recomienda atenta vigilancia en pacientes diabéticos con relación a sus niveles de glucosa en sangre.

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 moxifloxacin tiene un riesgo menor para inducir fotosensibilidad. No obstante, se debe aconsejar 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 moxifloxacin.

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, moxifloxacin 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 Moxifloxacin Mylan 400 mg comprimidos recubiertos con película.

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

Interferencias con pruebas biológicas

La terapia con moxifloxacin puede interferir en el cultivo de *Mycobacterium* spp. por supresión del crecimiento micobacteriano produciendo resultados falsos negativos en muestras tomadas de pacientes que reciben tratamiento en curso con moxifloxacin.

Pacientes con infecciones por SARM

Moxifloxacin 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 moxifloxacin en menores de 18 años está contraindicado (ver sección 4.3).

Excipientes

Este medicamento contiene aceite de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con otros medicamentos

No puede excluirse que se produzca un efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT entre moxifloxacino y otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QTc. Esto puede suponer un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo *torsade de pointes*. Por lo tanto, la coadministración 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 (p. ej. diuréticos tiazídicos y del asa, laxantes y enemas [dosis altas], corticoesteroides, amfotericina B) o medicamentos que estén asociados a una bradicardia clínicamente 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 disponibilidad sistémica en más del 80 %. Por lo tanto, el uso concomitante de estos dos fármacos no está recomendado (excepto en caso de sobredosis, ver también sección 4.9).

Después de dosis repetidas en voluntarios sanos, moxifloxacino aumentó la $C_{máx}$ de digoxina en aproximadamente un 30 %, sin afectar el AUC ni los niveles basales. No se requieren precauciones especiales para el uso 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 glibenclamida no provocaron cambios 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 muestran un aumento de la actividad de los anticoagulantes orales. Las condiciones infecciosas e inflamatorias, la edad y el estado general del paciente parecen ser factores de riesgo. En estas circunstancias resulta difícil evaluar si la alteración del INR (relación internacional normalizada) está causada por la infección o por el tratamiento. Una medida de precaución podría ser una monitorización más frecuente del INR. Si es preciso, se debe ajustar la dosis del anticoagulante oral según proceda.

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

Estudios *in vitro* con enzimas del citocromo P450 humano avalan estos hallazgos. Considerando estos resultados, la interacción metabólica vía enzimas del citocromo P450 es poco probable.

Interacción con alimentos

Moxifloxacino no presenta interacción clínicamente relevante 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 que recibieron 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 se secretan en la leche. 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

Los estudios realizados en animales no han mostrado alteración de la fertilidad (ver sección 5.3). No se dispone de datos sobre alteraciones de la fertilidad en seres humanos.

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 máquinas. 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 transitoria aguda de la visión, ver sección 4.8) o pérdida del conocimiento 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 y procedentes de informes post-comercialización 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 enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

- 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 ($< 1/10.000$).
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
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		Incremento de la concentración de protrombina/descenso del INR Agranulocitosis Pancitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico		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/angioedema (incluyendo el edema laríngeo, que puede poner en peligro la vida, ver sección 4.4)		
Trastornos endocrinos				Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperlipidemia	Hiperglucemia Hiperuricemia	Hipoglucemia Coma hipoglucémico	
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, ver sección 4.4) Alucinaciones Delirio	Despersonalización Reacciones psicóticas (que pueden conducir a conductas autolesivas, tales como ideas/pensamientos suicidas, o intentos de suicidio, ver sección 4.4)	
Trastornos del sistema	Cefalea	Parestesia y disestesia	Hipoestesia	Hiperestesia	

Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
nervioso	Mareo	Alteraciones del gusto (incluyendo ageusia en casos muy raros) Confusión y desorientación Alteraciones del sueño (predominantemente insomnio) Temblor Vértigo Somnolencia	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 y polineuropatía periférica		
Trastornos oculares		Alteraciones visuales como diplopía y visión borrosa (especialmente en el curso de reacciones del SNC, ver sección 4.4)	Fotofobia	Pérdida transitoria de la visión (especialmente en el curso de reacciones del SNC, ver secciones 4.4 y 4.7). Uveítis y transiluminación iridiana bilateral aguda (ver sección 4.4)	
Trastornos del oído y del laberinto*			Tinnitus Deficiencias auditivas incl. sordera (normalmente reversible)		
Trastornos cardíacos**	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 del conocimiento aguda y de breve duración)	Arritmias inespecíficas <i>Torsade de Pointes</i> (ver sección 4.4) Paro cardíaco (ver sección 4.4)	
Trastornos vasculares**		Vasodilatación	Hipertensión Hipotensión		
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 la	Disfagia Estomatitis Colitis asociada a antibióticos (incl. colitis pseudomembranosa, en casos muy raros asociada con		

Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
		amilasa	complicaciones que ponen en peligro la vida, ver sección 4.4)		
Trastornos hepatobiliares	Aumento de transaminasas	Alteración hepática (incluido aumento de LDH) Aumento de bilirrubina Aumento de gammaglutamil-transferasa Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Ictericia Hepatitis (principalmente colestásica)	Hepatitis fulminante con posible insuficiencia hepática que pone en peligro la vida (incl. casos mortales, ver sección 4.4)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Exantema Urticaria Piel seca		Reacciones cutáneas ampollosas del tipo del síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (con posible peligro para la vida, ver sección 4.4)	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		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)	Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios		Deshidratación	Disfunción renal (incluido el aumento del BUN y la creatinina) Insuficiencia renal (ver sección 4.4)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Malestar (principalmente astenia o fatiga) Dolores inespecíficos (incl. dolor de espalda, torácico, pélvico y de extremidades) Sudoración	Edema		

*Se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves, incapacitantes, de duración prolongada (incluso meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a varios, en ocasiones múltiples, sistemas orgánicos y sentidos (incluyendo reacciones tales como tendinitis, rotura de tendones, artralgia, dolor en las extremidades, alteración de la marcha, neuropatías asociadas a parestesia, depresión, fatiga, deterioro de la memoria, trastornos del sueño y deterioro de la audición, la visión, el gusto y el olfato) en relación con el uso de quinolonas y fluoroquinolonas, en algunos casos con independencia de factores de riesgo preexistentes (ver sección 4.4).

**Se han notificado casos de disección y aneurisma aórticos, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas (ver sección 4.4).

Después del tratamiento con otras fluoroquinolonas se han notificado casos muy raros de los siguientes efectos adversos que también podrían aparecer durante el tratamiento con moxifloxacino: aumento de la presión intracraneal (incluyendo pseudotumor cerebral), hipernatremia, hipercalcemia, anemia hemolítica, reacciones de fotosensibilidad (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: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

No se recomiendan medidas específicas tras una sobredosis accidental. En caso de sobredosis, se debe iniciar 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 reducirá la disponibilidad sistémica del fármaco 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Quinolonas antibacterianas, fluoroquinolonas, código ATC: J01 MA 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 bacterias Gram positivas mutantes resistentes, en comparación con la porción C8-H. La presencia del sustituyente voluminoso bicicloamina en la posición C-7 impide el eflujo activo, asociado a los genes *norA* o *pmrA* observados en determinadas bacterias Gram positivas.

Efectos farmacodinámicos

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 barreras de 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 la CMI y difusión en disco 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 ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 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 la CMI de las especies en cuestión. Solo 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.

Especies frecuentemente sensibles
<u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> *(sensible a meticilina)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B)
Grupo de <i>Streptococcus milleri</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> y <i>S. intermedius</i>)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> * (grupo A)
Grupo de <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. thermophiles</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> *
Especies en las que la resistencia adquirida puede constituir un problema
<u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (resistente a meticilina)+
<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> e* + <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Microorganismos anaerobios</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
Organismos intrínsecamente resistentes
<u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u> <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 son a menudo resistentes a las fluoroquinolonas +Tasa de resistencia > 50 % en uno o más países

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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 un AUC de 35 mg·h/l. El volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) 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 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/kg	1,72 ⁴

*Administración intravenosa de una dosis única de 400 mg

1: 10 h después de la administración

2: concentración libre

3: desde 3 h hasta 36 h tras la dosis

4: 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 humanos, 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.

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 moxifloxacino no difieren de manera significativa en pacientes con insuficiencia renal (incluyendo un aclaramiento de creatinina >20 ml/min/1,73 m²). 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 $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Insuficiencia hepática

Los estudios farmacocinéticos en pacientes con daño hepático (Child Pugh A, B) realizados hasta la fecha 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 (ligera disminución en el número de eritrocitos y plaquetas) en ratas y monos. Al igual que con otras quinolonas se observó hepatotoxicidad (elevación de las enzimas hepáticas 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 fue genotóxico en tests *in vitro* que utilizan bacterias o células 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 puede asumir 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 el hombre. 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, 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 $\geq 90 \text{ mg/kg}$ y alcanzando concentraciones plasmáticas de $\geq 16 \text{ mg/l}$ causaron prolongaciones del QT, pero no arritmias. Solamente después de una administración intravenosa acumulativa alta de más de 50 veces la dosis humana ($>300 \text{ mg/kg}$), alcanzando concentraciones plasmáticas de $\geq 200 \text{ mg/l}$ (más de 40 veces el nivel terapéutico) se observaron arritmias ventriculares sin desenlace fatal 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 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 seis meses) no revelaron indicios de riesgo oculotóxico. En perros, dosis orales altas ($\geq 60 \text{ mg/kg}$) que alcanzaron concentraciones plasmáticas de $\geq 20 \text{ mg/l}$ causaron cambios en el electroretinograma y en casos aislados atrofia de la retina.

Los estudios de reproducción realizados en ratas, conejos y monos indican que moxifloxacino atraviesa la barrera placentaria. Los estudios en ratas (vía oral e i.v.) y monos (vía oral) no mostraron indicios de teratogenicidad 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, un leve incremento de la 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 del comprimido

Celulosa microcristalina (E460i)
Croscarmelosa sódica (E466)
Copovidona (E1201)
Estearato de magnesio (E572)

Cubierta pelicular

Alcohol de polivinilo (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Talco (E553b)
Óxido de hierro rojo (E172)
Lecitina de soja (E332)
Xantano (E415)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película están disponibles en tamaños de envases de 5, 7 y 10 comprimidos en blísteres de PVC/Aluminio/OPA-Aluminio y PVC/Aclar-Aluminio y en tamaños de envase de 5, 7 y 10 comprimidos en blísteres perforados unidos de PVC/Aluminio/OPA-Aluminio y PVC/Aclar-Aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna precaución especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78683

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

Fecha de la primera autorización: 16/julio/2014

Fecha de la última renovación: 13/agosto/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2020