

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Moxifloxacino Kern Pharma 400 mg/250 ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 frasco de 250 ml contiene 400 mg de moxifloxacino (en forma de hidrocloreuro).

1 ml contiene 1,6 mg de moxifloxacino (en forma de hidrocloreuro).

Este medicamento contiene 356 mg (aproximadamente 16 mmol) de sodio por dosis.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión

Solución transparente y amarilla.

La osmolalidad de la solución para perfusión es aproximadamente de 260 mOsm/Kg.
El pH de la solución para perfusión es aproximadamente de 4,4.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Moxifloxacino está indicado para el tratamiento de: - Neumonía adquirida en la comunidad (CAP). - Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (cSSSI). Moxifloxacino sólo debe utilizarse cuando no se considera apropiado el uso de otros agentes antibacterianos que son comúnmente recomendados para el tratamiento inicial de estas infecciones. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de 400 mg de moxifloxacino, perfundido una vez al día.

El tratamiento intravenoso inicial puede continuarse con el tratamiento oral con comprimidos de 400 mg de moxifloxacino cuando esté indicado desde el punto de vista clínico.

En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes cambiaron a tratamiento oral después de 4 días (CAP) o de 6 días (cSSSI). La duración total recomendada del tratamiento intravenoso y oral es de 7-14 días para CAP y 7-21 días para cSSSI.

Insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática

No se precisan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave, como tampoco en pacientes sometidos a diálisis crónica, es decir, hemodiálisis peritoneal ambulatoria continuada (para más información, ver sección 5.2).

No hay suficientes datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.3).

Otras poblaciones especiales

No se precisan ajustes de dosis en personas de edad avanzada ni en pacientes con bajo peso corporal.

El moxifloxacinó está contraindicado en niños y adolescentes en fase de crecimiento. No se ha establecido la eficacia y seguridad de moxifloxacinó ni en niños ni en adolescentes (ver sección 4.3).

Forma de administración

Para uso intravenoso: **perfusión constante durante 60 minutos** (ver también sección 4.4).

Si está clínicamente indicado, la solución para perfusión puede administrarse a través de una sonda en T, conjuntamente con soluciones para perfusión que sean compatibles (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a moxifloxacinó, a otras quinolonas o a alguno de los excipientes listados 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.

Tanto en investigaciones preclínicas como en humanos, se han observado cambios en la electrofisiología cardíaca en forma de prolongación QT después del tratamiento con moxifloxacinó. Por razones de seguridad medicamentosa, moxifloxacinó está contraindicada en pacientes con:

- Prolongación QT congénita o adquirida y documentada.
- Alteraciones electrolíticas, particularmente en hipopotasemia no corregida.
- Bradicardia clínicamente relevante.
- Insuficiencia cardíaca clínicamente relevante con reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda.
- Historial previo de arritmias sintomáticas.

Moxifloxacinó 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, moxifloxacinó 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.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El beneficio del tratamiento con moxifloxacinó, 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 intervalo QTc.

Se ha demostrado que moxifloxacinó produce una prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma de algunos pacientes. La magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar con un incremento de las concentraciones plasmáticas debido a una perfusión intravenosa rápida. Por ello, la duración de la perfusión no debe ser inferior a los 60 minutos recomendados y no debe excederse la dosis intravenosa de 400 mg una vez al día. Para más información ver a continuación y las secciones 4.3 y 4.5.

El tratamiento con moxifloxacinó debe interrumpirse, en el caso de aparición de signos o síntomas que puedan asociarse con una arritmia cardíaca durante el tratamiento, con o sin hallazgos del ECG.

Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes con cualquier condición que predisponga a arritmias cardíacas (por ejemplo, isquemia aguda de miocardio) ya que puede conllevar un aumento del riesgo de desarrollar arritmias ventriculares (incluyendo torsade de pointes) y parada cardíaca. Ver también secciones 4.3 y 4.5.

Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes que toman medicación que puede reducir los niveles de potasio. Ver también sección 4.3. y 4.5.

Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes que toman medicación asociada con bradicardia clínicamente significativa. Ver también sección 4.3.

Las mujeres y los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc como moxifloxacino y por ello, es necesaria una precaución especial.

Hipersensibilidad / reacciones alérgicas

Se han descrito reacciones alérgicas y de hipersensibilidad, tras la primera administración de fluoroquinolonas, moxifloxacino incluido. Las reacciones anafilácticas pueden evolucionar a 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 ampollosas o vesiculares graves

Con moxifloxacino, se han notificado casos de reacciones cutáneas ampollosas o vesiculares, como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.8). Si se producen reacciones cutáneas o de 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 sufrir convulsiones

Se sabe que el tratamiento con quinolonas puede provocar convulsiones. Deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos del SNC o en presencia de otros factores de riesgo que puedan predisponer a sufrir convulsiones o reducir el umbral de las mismas. En el caso de convulsiones, se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino e instaurar las medidas adecuadas.

Neuropatía periférica

Se han notificado casos de polineuropatía sensitiva o sensitivo-motora resultando en parestesias, hipoestusias, disestesias o debilidad en pacientes que recibían quinolonas. Se debe aconsejar a los pacientes bajo tratamiento con moxifloxacino de que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía tales como dolor, quemazón, hormigueo, entumecimiento o debilidad (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 y 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 e instaurar

las medidas adecuadas. Se recomienda precaución si moxifloxacino es utilizado en pacientes psicóticos o en pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica.

Diarrea asociada al uso de antibióticos incluido colitis

Se ha notificado casos de diarrea asociada al uso de antibióticos (DAA) y colitis asociada al uso de antibióticos (CAA), incluyendo colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a *Clostridium difficile*, en asociación con el uso de antibióticos de amplio espectro moxifloxacino incluido ; y pueden variar en gravedad de diarrea leve a colitis mortal. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea intensa durante o después del uso de moxifloxacino. Si se sospecha o confirma DAA o CAA, se debe interrumpir el tratamiento con agentes antibacterianos, incluyendo moxifloxacino y se deben iniciar medidas terapéuticas adecuadas inmediatamente. Además se deben iniciar medidas de control de infecciones adecuadas para reducir el riesgo de transmisiones. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en pacientes que desarrollan diarreas graves.

Pacientes con miastenia gravis

Los pacientes con miastenia gravis deben usar moxifloxacino con precaución ya que los síntomas pueden exacerbarse.

Inflamación de tendones, rotura de tendones

El tratamiento con quinolonas, moxifloxacino incluido, puede producir la inflamación y rotura de tendones (especialmente el tendón de Aquiles), a veces bilateral, incluso 48 horas después de haber empezado el tratamiento. También se han reportado casos donde el tratamiento había sido interrumpido hacía varios meses. El riesgo de tendinitis y rotura de tendones se encuentra aumentado en pacientes de edad avanzada y en los tratados concomitantemente con corticoesteroides. Al primer signo de dolor o inflamación, los pacientes deben interrumpir el tratamiento con moxifloxacino, guardar reposo de la(s) extremidad(es) afectada(s) y consultar inmediatamente con su médico para iniciar el tratamiento adecuado del tendón afectado (por ejemplo, inmovilización) (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 de líquidos adecuada, porque la deshidratación puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.

Trastornos visuales

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 las reacciones de fotosensibilidad

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

Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

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

Inflamación tisular periarterial

La solución de moxifloxacino para perfusión es exclusivamente para uso intravenoso. Debe evitarse la administración intraarterial, ya que en ensayos preclínicos se ha demostrado una inflamación tisular periarterial después de la perfusión por esta vía.

Pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos especiales

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

Pacientes con dietas pobres en sodio

Este medicamento contiene 356 mg (aproximadamente 16 mmol) de sodio por dosis. Lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Interferencias con pruebas biológicas

La terapia con moxifloxacino puede interferir con el cultivo de *Mycobacterium* spp. por supresión del crecimiento micobacteriano produciendo resultados falsos negativos en muestras extraídas a pacientes que están recibiendo moxifloxacino.

Pacientes con infección por SARM

Moxifloxacino no está recomendado para el tratamiento de las infecciones por SARM. En caso de sospecha o confirmación de infección debido al SARM, se debe iniciar el tratamiento con un agente antibacteriano adecuado (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 y adolescentes menores de 18 años está contraindicado (ver sección 4.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción con 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 deber ser utilizado con precaución en pacientes que estén tomando medicamentos que puedan reducir los niveles de potasio (p.ej., diuréticos de asa y de tipo tiazida, laxantes y enemas [a altas dosis], corticoesteroides, anfotericina B) o medicamentos que estén asociados a una bradicardia clínica significativa.

Después de dosis repetidas en voluntarios sanos, moxifloxacino aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de la digoxina en aproximadamente un 30%, sin afectar el 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 dio lugar a 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 dieron lugar a alteraciones 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 condiciones 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 de la 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* con enzimas citocromo P-450 humanos avalan estos hallazgos. Considerando estos resultados, la interacción metabólica vía enzimas citocromo P-450 es poco probable.

Interacción con alimentos

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

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 en periodo de lactancia. 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

No se han observado efectos sobre la fertilidad a dosis similares a las propuestas clínicamente.

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 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 durante los ensayos clínicos con moxifloxacino 400 mg administrados diariamente por vía intravenosa u oral (intravenosa, administración secuencial [IV/oral]), clasificadas por frecuencias.

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

En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las frecuencias se definen como:

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

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones	Sobreinfecciones debidas a bacterias resistentes u hongos, como candidiasis oral y vaginal			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Leucopenia(s) Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia Eosinofilia hemática Prolongación del tiempo de protrombina/aumento del INR		Aumento del valor de protrombina / disminución del INR Agranulocitosis
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 del metabolismo y de la nutrición		Hiperlipidemia	Hiperglucemia Hiperuricemia	
Trastornos psiquiátricos		Reacciones de ansiedad Hiperactividad psicomotora / agitación	Labilidad emocional Depresión (en casos muy raros puede conducir a conductas autolesivas, como ideas/pensamiento	Despersonalización Reacciones psicóticas (que pueden conducir a conductas autolesivas, como ideas/pensamientos suicidas, o intentos de suicidio, ver sección

			s suicidas, o intentos de suicidio, ver sección 4.4).	4.4).
			Alucinaciones	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareos	Parestesia y disestesia Alteraciones del gusto (incluyendo ageusia en casos muy raros) Confusión y desorientación Alteraciones del sueño (predominantemente insomnio) Temblores Vértigo Somnolencia	Hipoestesia Alteraciones del olfato (incluyendo anosmia) Alteración en 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 la polineuropatía	Hiperestesia
Trastornos oculares		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)
Trastornos del oído y laberinto			Acúfenos Deficiencias auditivas incluyendo 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 Taquicardias Fibrilación auricular Angina de pecho	Taquiarritmias ventriculares Síncope (p.ej., pérdida de conciencia aguda y de breve duración)	Arritmias inespecíficas Torsade de pointes (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 comida Estreñimiento Dispepsia Flatulencia Gastritis Aumento de amilasa	Disfagia Estomatitis Colitis asociada a antibióticos (incluyendo colitis pseudomembranosa, en casos muy raros asociada a 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 gamma-glutamyl-transferasa Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Ictericia Hepatitis (principalmente colestática)	Hepatitis fulminante con posible insuficiencia hepática que pone en peligro la vida (incluyendo casos mortales, ver sección 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Exantema Urticaria Piel seca		Reacciones cutáneas vesiculares del tipo del síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (con posible peligro para la vida, ver sección 4.4)
Trastornos		Artralgia	Tendinitis (ver	Rotura tendinosa (ver

músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia	sección 4.4) Calambres musculares Espasmos musculares Debilidad muscular	sección 4.4) Artritis Rigidez muscular Exacerbación de los síntomas de la miastenia gravis (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios		Deshidratación	Trastorno renal (incluido el aumento del BUN y la creatinina) Insuficiencia renal (ver sección 4.4)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de la inyección /perfusión	Malestar (principalmente astenia o fatiga) Patologías dolorosas (incluyendo dolor de espalda, tórax, pelvis y extremidades) Sudoración (Trombo)flebitis en el lugar de inyección	Edema	

Los siguientes efectos adversos son más frecuentes en el subgrupo de pacientes con el tratamiento IV con o sin tratamiento oral secuencial:

Frecuentes	Aumento de la gamma-glutamyltransferasa
Poco frecuentes	Taquiarritmias ventriculares, hipotensión, edema, colitis asociada a antibióticos (incluyendo colitis pseudomembranosa, en casos muy raros asociada a complicaciones que ponen en peligro la vida, ver sección 4.4), convulsiones incluidas del tipo gran mal (ver sección 4.4), alucinaciones, trastornos renales (incluyendo aumento de BUN y creatinina), insuficiencia renal (ver sección 4.4).

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 (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

4.9 Sobredosis

No se recomiendan medidas específicas contra 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 o intravenosa de 400 mg de moxifloxacino reduce la disponibilidad sistémica del producto en más del 80% o 20%, respectivamente. 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Quinolonas antibacterianas, fluoroquinolonas, código ATC: J01MA14

Mecanismo de acción

Moxifloxacino inhibe las topoisomerasas bacterianas tipo II (ADN girasa y topoisomerasa IV) necesarias para la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano.

PK/PD

Las fluoroquinolonas presentan una actividad bactericida dependiente de la concentración. Los estudios de farmacodinamia de las fluoroquinolonas en modelos animales de infección y en ensayos clínicos en humanos indican que el principal determinante de eficacia es la relación AUC_{24} / CMI .

Mecanismos de resistencia

La resistencia a las fluoroquinolonas puede originarse a través de mutaciones de la ADN girasa y topoisomerasa IV. Otros mecanismos de resistencia pueden incluir la sobre-expresión de las bombas de expulsión, impermeabilidad y la protección de la ADN girasa mediada por proteínas. Cabe esperar resistencia cruzada entre moxifloxacino y otras fluoroquinolonas.

La actividad de moxifloxacino no se ve afectada por mecanismos de resistencia que son específicos de otros agentes antibacterianos de otras clases.

Puntos de corte

Puntos de corte clínicos de CMI establecidos por EUCAST para moxifloxacino (a fecha de 01.01.2012):

Organismo	Sensible	Resistente
<i>Staphylococcus</i> spp.	= 0,5 mg/l = 24 mm	> 1 mg/ml < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	= 0,5 mg/l = 22 mm	> 0,5 mg/ml < 22 mm
<i>Streptococcus</i> Grupos A, B, C, G	= 0,5 mg/l = 18 mm	> 1 mg/ml < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	= 0,5 mg/l = 25 mm	> 0,5 mg/ml < 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	= 0,5 mg/l = 23 mm	> 0,5 mg/ml < 23 mm

<i>Enterobacteriaceae</i>	= 0,5 mg/l	> 1 mg/ml
	= 20 mm	< 17 mm
Puntos de corte no relacionados con especies específicas*	= 0,5 mg/l	> 1 mg/ml

*Los puntos de corte no relacionados con las especies se determinaron principalmente a partir de los 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 ha determinado todavía criterios de interpretación.

Sensibilidad microbiológica

La prevalencia de 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, en especial 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 comúnmente sensibles
<u>Microorganismos aerobios grampositivos</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * + <i>Streptococcus agalactiae</i> (Grupo B) <i>Streptococcus milleri group</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> y <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Grupo A) <i>Streptococcus viridans group</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 gramnegativos</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<u>Microorganismos anaerobios</u> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Otros microorganismos</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Especies en las que la resistencia adquirida puede suponer un problema
<u>Microorganismos aerobios grampositivos</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> *
<u>Microorganismos aerobios gramnegativos</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Proteus mirabilis</i> *

<u>Microorganismos anaerobios</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
Microorganismos intrínsecamente resistentes
<u>Microorganismos aerobios gramnegativos</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* La actividad se ha demostrado de forma satisfactoria en estudios clínicos. + <i>S. aureus</i> resistente a meticilina tiene una probabilidad de resistencia a las fluoroquinolonas elevada. Se ha notificado una tasa de resistencia de moxifloxacino > 50% para <i>S. aureus</i> resistente a meticilina. # Las cepas productoras de ESBL también suelen ser resistentes a fluoroquinolonas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad

Después de una dosis intravenosa única de 400 mg en una perfusión de una hora, se alcanzan concentraciones máximas en plasma de aprox. 4,1 mg/l al final de la perfusión, que corresponden con un aumento medio de alrededor del 26% en relación con lo observado tras la administración oral (3,1 mg/l). El valor del AUC de alrededor de 39 mg·h/l tras administración intravenosa sólo es ligeramente superior al observado tras la administración oral (35 mg·h/l), de acuerdo con la biodisponibilidad absoluta de alrededor del 91%.

En pacientes, no hay necesidad de efectuar ajustes de dosis relacionados con edad o sexo para moxifloxacino intravenoso.

La farmacocinética es lineal en el intervalo de 50 – 1.200 mg de dosis orales únicas, hasta 600 mg de dosis intravenosas únicas y hasta 600 mg de una dosis al día durante 10 días.

Distribución

Moxifloxacino se distribuye rápidamente a los espacios extravasculares. 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.

A las 2,2 h tras una dosis oral, se alcanzaron las concentraciones máximas (media geométrica) de 5,4 mg/kg y 20,7 mg/l en la mucosa bronquial y en el líquido de revestimiento epitelial, respectivamente. La correspondiente concentración máxima en los macrófagos alveolares fue de 56,7 mg/kg. A las 10 h tras la administración intravenosa, se observaron concentraciones de 1,75 mg/l en el líquido vesicular. En el líquido intersticial, aproximadamente a las 1,8 h tras la administración intravenosa, los perfiles de tiempo-concentración de fármaco libre fueron similares a los del plasma con concentraciones libres máximas de 1,0 mg/l (media geométrica).

Biotransformación

Moxifloxacino experimenta una biotransformación en Fase II y es excretado por vía renal (aprox. un 40%) y biliar/ fecal (aprox. un 60%) 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 estudios clínicos de Fase I y en estudios *in vitro*, no se observaron interacciones farmacocinéticas metabólicas con otros fármacos sometidos a biotransformación de Fase I con participación de enzimas del citocromo P-450. 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 después de una dosis de 400 mg oscila entre 179 y 246 ml/min. Tras una perfusión intravenosa de 400 mg la recuperación del fármaco inalterado en la orina fue de aproximadamente un 22% y en las heces, aproximadamente un 26%. La recuperación de la dosis (fármaco inalterado y metabolitos) totalizó un 98% aproximadamente tras la administración intravenosa del fármaco. El aclaramiento renal fue de aprox. 24 - 53 ml/min, lo que indica una reabsorción tubular parcial del fármaco por los riñones. La administración concomitante de moxifloxacino con ranitidina o probenecid no alteró el aclaramiento renal del fármaco original.

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 hasta 2,5 (con un aclaramiento de creatinina de < 30 ml/min/1,73 m²).

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 a 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

En estudios convencionales a dosis repetidas, moxifloxacino reveló toxicidad hematológica y hepática en roedores y no roedores. En monos se observó toxicidad del SNC. Estos efectos ocurrieron después del tratamiento con dosis altas de moxifloxacino o después de un tratamiento prolongado.

En perros, dosis orales altas (= 60 mg/kg) conduciendo a dosis plasmáticas = 20 mg/l produjeron cambios en el electroretinograma y en casos aislados atrofia de la retina.

Tras la administración intravenosa, los hallazgos indicativos de toxicidad sistémica fueron más pronunciados cuando se administró moxifloxacino en inyección en bolo (45 mg/kg), pero no se observaron cuando se administró moxifloxacino (40 mg/kg) como perfusión lenta durante más de 50 minutos.

Tras la inyección intraarterial, se observaron cambios inflamatorios que afectaban a tejidos blandos periarteriales, lo que indica que debe evitarse la administración intraarterial de moxifloxacino.

Moxifloxacino fue genotóxico en tests *in vitro* que utilizan células bacterianas o de mamíferos. En los tests *in vivo* no se encontró ninguna evidencia de genotoxicidad, a pesar del hecho de utilizar dosis muy altas de moxifloxacino. Moxifloxacino resultó no cancerígeno en estudios de iniciación/ provocación en ratas.

In vitro, moxifloxacino reveló propiedades cardíacas electrofisiológicas que pueden causar prolongaciones del intervalo QT, aunque a altas concentraciones.

Tras la administración intravenosa de moxifloxacino a perros (30 mg/kg infundido a lo largo de 15, 30 o 60 minutos), el grado de prolongación de QT dependió claramente de la tasa de perfusión, es decir, cuando más corto el periodo de perfusión, más pronunciada la prolongación del intervalo QT. No se observó prolongación del intervalo QT cuando la dosis de 30 mg/kg se infundió durante 60 minutos.

Los estudios de reproducción realizados en ratas, conejos y monos indican que moxifloxacino atraviesa la barrera placentaria. Los estudios en ratas (p.o. e IV) y monos (p.o.) no mostraron indicios de teratogénesis. En fetos de conejos se observó, solamente a una dosis (20 mg/kg IV) 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, a dosis 63 veces superiores a la dosis máxima recomendada basada en mg/kg con las concentraciones plasmáticas en el rango de la dosis terapéutica humana, se observó una disminución del peso fetal, un incremento de pérdida prenatal, un ligero incremento de la duración del embarazo y un incremento de la actividad espontánea de algunas crías machos y hembras.

Tras una administración oral en ratas macho de 500 mg/kg de moxifloxacino, se observaron ligeros efectos sobre la morfología del esperma (separación de la cabeza-cola); en cambio estos efectos no se observaron a dosis menores de 100 mg/kg y de 20 mg/kg. No es de esperar que este hallazgo sea clínicamente significativo, ya que la dosis recomendada en humanos es mucho más baja que la dosis empleada en ratas y que mostró afectar a la morfología del esperma.

Se sabe que las quinolonas, incluyendo moxifloxacino, producen lesiones en el cartílago de las articulaciones diartrodiales mayores en animales inmaduros.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Glicina
EDTA disódico
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Las siguientes soluciones son incompatibles con moxifloxacino solución para perfusión:

Soluciones de cloruro de sodio al 10% y 20%,
Soluciones de bicarbonato de sodio al 4,2 % y 8,4 %

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Fascos no abiertos: 3 años

Utilizar inmediatamente tras la primera apertura y/o dilución.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura inferior a 15 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

250 ml, fascos de polipropileno, con un tapón de plástico moldeado, una junta de goma (isopreno, tipo II, gris) y un tirador de anilla.

El frasco de 250 ml está disponible en envases de 1, 5, 10 y 12 fascos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este producto es para un solo uso. Cualquier solución no utilizada debe desecharse.

Se ha constatado que las siguientes co-perfusiones son compatibles con moxifloxacino 400 mg solución para perfusión:

Agua para preparaciones inyectables, cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección, cloruro de sodio 1 molar, glucosa al 5%/10%/40%, xilitol al 20%, solución de Ringer, solución de lactato de sodio compuesta (solución de Hartmann, solución de Ringer-lactato).

Moxifloxacino solución para perfusión no debe co-perfundirse con otros fármacos.

No utilizar si se aprecian partículas visibles o si la solución está turbia.

A temperaturas de nevera, puede producirse precipitación, que se redisolverá a temperatura ambiente. Por ello, no se recomienda conservar la solución para perfusión a temperatura inferior a 15 °C.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KERN PHARMA, S.L.
Pol. Ind. Colón II, C/ Venus 72
08228 Terrassa (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Abril 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2013