FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Moxifloxacino Krka 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene hidrocloruro de moxifloxacino correspondiente a 400 mg de moxifloxacino.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.
Los comprimidos recubiertos con película son de color rosa oscuro, biconvexos, en forma de cápsula con las siguientes dimensiones: largo 15,9–16,6 mm y grosor de 5,8–7,0 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Moxifloxacino Krka 400 mg comprimidos recubiertos con película está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas causadas por bacterias, en pacientes de 18 años o mayores, sensibles a moxifloxacino (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).
En las siguientes indicaciones Moxifloxacino Krka solo se debe utilizar cuando no se considere apropiado el uso de otros antibacterianos recomendados de forma habitual para el tratamiento de estas infecciones:
- Sinusitis bacteriana aguda.
- Exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluida la bronquitis.

En las siguientes indicaciones, Moxifloxacino Krka sólo se debe utilizar cuando no se considere apropiado el uso de otros antibacterianos recomendados de forma habitual para el tratamiento inicial de estas infecciones o cuando estos han fracasado:

- Neumonía adquirida en la comunidad, excepto casos graves

- Enfermedad inflamatoria pélvica de leve a moderada (p. ej. infecciones del tracto genital superior femenino, como salpingitis y endometritis), sin absceso tubo-ovárico o pélvico asociados.

Moxifloxacino Krka 400 mg comprimidos recubiertos con película no se recomienda para el uso en monoterapia en la enfermedad inflamatoria pélvica de leve a 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 Krka 400 mg comprimidos recubiertos con película también puede ser utilizado para completar el tratamiento en aquellos pacientes que han demostrado una 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 Krka 400 mg comprimidos recubiertos con película no debe ser utilizado para iniciar el tratamiento de ningún tipo de infección complicada de piel y tejidos blandos o en la neumonía adquirida en la comunidad grave.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Pacientes con insuficiencia renal/hepática
No se requiere ajuste de la 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).

Pacientes de edad avanzada y otras poblaciones especiales
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes 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 Krka 400 mg comprimidos recubiertos con película debe administrarse con las siguientes duraciones de tratamiento:
- Exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluida la bronquitis - 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.

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 adquirida en la comunidad) 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 la indicación tratada.

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 trastornos en los tendones asociadas al tratamiento con quinolonas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

- Prolongación del intervalo QT congénita o adquirida y documentada;
- Alteraciones electrolíticas, especialmente 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 por encima del límite superior de la normalidad.

4.4. 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).

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.

<u>Prolongación del intervalo QTc y condiciones clínicas potencialmente relacionadas con la prolongación del intervalo QTc</u>
Se ha demostrado que moxifloxacino produce una prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma de algunos pacientes. En el análisis de los ECG obtenidos en el programa de ensayos clínicos, la prolongación del intervalo QTc con moxifloxacino fue de 6 ms ± 26 ms, 1,4 % comparado con el valor basal. Como las mujeres tienden a tener un intervalo QTc inicial más prolongado que los hombres, estas pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más sensibles a los efectos relacionados con el fármaco en el intervalo QT.

En pacientes en tratamiento con 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 también 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.

<u>Hipersensibilidad/reacciones alérgicas</u>
Se han descrito 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 caso de manifestaciones clínicas de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe interrumpir la administración de moxifloxacino e instaurar un tratamiento adecuado (p. ej., tratamiento para shock).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares
Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con moxifloxacino (ver sección 4.8). El síndrome de Kounis se ha definido como síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o hipersensible asociada con la constricción de las arterias coronarias y que potencialmente puede conducir a un infarto de miocardio.

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

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

Reacciones 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), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS o síndrome de hipersensibilidad a fármacos) 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, PEGA o DRESS 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. 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. En el caso de convulsiones, se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino e instaurar las medidas adecuadas.

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.

Neuropatía periférica
Se han notificado casos de polineuropatía sensitiva o sensitivo-motora resultando en parestesias, hipoestesias, disestesias o debilidad, en pacientes que recibían quinolonas y fluoroquinolonas. Se debe indicar a los pacientes bajo tratamiento con moxifloxacino que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía tales como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento o debilidad para prevenir el desarrollo de una enfermedad potencialmente 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 y la depresión han evolucionado a

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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, 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.

Tendinitis y rotura de tendón
El tratamiento con quinolonas y fluoroquinolonas, moxifloxacino incluido, puede producir tendinitis inflamación y rotura de tendón (especialmente pero no limitado al tendón de Aquiles), a veces bilateral, tan pronto como dentro de las 48 horas del inicio del tratamiento y han sido reportados incluso varios meses después de haber interrumpido el tratamiento con el mismo. El riesgo de tendinitis y rotura de tendones se encuentra aumentado en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, pacientes con trasplantes de órganos sólidos y en los tratados concomitantemente con corticosteroides. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de corticosteroides.
Al primer signo de tendinitis (por ejemplo, hinchazón dolorosa, inflamación) el tratamiento con moxifloxacino debe interrumpirse y debe considerarse un tratamiento alternativo. La(s) extremidad(es) afectadas deben tratarse adecuadamente (por ejemplo, inmovilización). Los corticosteroides no deben usarse si aparecen signos de tendinopatía.

Disección y aneurisma aórticos y regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas
Los estudios epidemiológicos reportan un mayor riesgo de aneurisma aórtico y disección, especialmente en pacientes de edad avanzada, y de regurgitación de válvulas mitral y aórtica después de la ingesta 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 lo tanto, las fluoroquinolonas solo deben usarse después de una evaluación cuidadosa de los beneficios y riesgos y después de considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares positivos de enfermedad por aneurisma o enfermedades congénitas de las válvulas cardíacas, en pacientes diagnosticados con aneurisma aórtico y/o disección preexistentes, o enfermedades de las válvulas cardíacas o en presencia de otros factores de riesgo o afecciones que predispongan a:

- Tanto para la disección y aneurisma aórtico como para la regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (por ejemplo, trastornos del tejido conjuntivo como el Síndrome de Marfan o de Ehlers-Danlos, el 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En caso de dolor abdominal, torácico o lumbar repentino, se debe aconsejar a los pacientes que consulten inmediatamente 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 palpitaciones cardíacas o aparición de edema abdominal o de las extremidades inferiores.

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 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).

Disglucemia
Al igual que todas las quinolonas, se han reportado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo tanto hipoglucemia como hiperglucemia (ver sección 4.8), normalmente en pacientes diabéticos que recibían tratamiento concomitante con un agente oral hipoglucemiante (por ejemplo, glibenclamida) o con insulina. Se han notificado casos de coma hipoglucémico. En los pacientes diabéticos se recomienda una cuidadosa monitorización de la glucemia.

Prevención de las reacciones de fotosensibilidad
Las quinolonas pueden causar reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. Sin embargo, en algunos estudios se ha demostrado que moxifloxacino tiene un riesgo menor para inducir fotosensibilidad. No obstante, se debe advertir a los pacientes que eviten la exposición a radiaciones UV o a la luz solar intensa y/o de manera prolongada durante el tratamiento con moxifloxacino (ver sección 4.8).

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

Pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica
Para pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica complicada (p. ej. asociada con absceso tubo-ovárico o pélvico), para la que el tratamiento intravenoso se considera necesario, no se recomienda el tratamiento con moxifloxacino 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 moxifloxacino debe administrarse junto con otro antibiótico adecuado (p ej. cefalosporina), a no ser que pueda excluirse la presencia de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a moxifloxacino. Si no se consigue una mejora clínica a los 3 días de tratamiento, la terapia debe reconsiderarse.

Pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos especiales (cSSSi)
No se ha establecido la eficacia clínica de moxifloxacino intravenoso en el tratamiento de infecciones por quemaduras graves, fascitis e infecciones del pie diabético con osteomielitis.

Interferencias con pruebas biológicas
El tratamiento con moxifloxacino puede interferir con el test de cultivo de *Mycobacterium* spp. por supresión del crecimiento micobacteriano produciendo resultados falsos negativos en muestras tomadas en pacientes en tratamiento con moxifloxacino.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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).

Moxifloxacino Krka contiene sodio
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 medicamentos
No puede excluirse que se produzca un efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT de moxifloxacino y otros medicamentos que pueda prolongar el intervalo QTc. Esto puede conllevar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo torsade de pointes. Por lo tanto, está contraindicada la administración conjunta de moxifloxacino con cualquiera de los siguientes medicamentos (ver también la 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);
- otros (cisaprida, vincamina IV, bepridil, difemanilo).

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

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 condujo a una prevención pronunciada de la absorción del medicamento y a una reducción de su biodisponibilidad sistémica en más del 80 %. Por lo tanto, el uso concomitante de los dos medicamentos no está recomendado (excepto en caso de sobredosis, ver también sección 4.9).

Después de dosis repetidas en voluntarios sanos, moxifloxacino aumentó la C_{max} de 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 resultó en una disminución de aproximadamente un 21 % de las concentraciones plasmáticas máximas de glibenclamida. Teóricamente, la combinación de glibenclamida y moxifloxacino podría producir hiperglucemia leve y transitoria. No obstante, los cambios farmacocinéticos observados con glibenclamida no tuvieron efecto alguno en los parámetros farmacodinámicos (glucosa en sangre, insulina). Por consiguiente, no se observó ninguna interacción clínicamente relevante entre moxifloxacino y glibenclamida.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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 P-450 humanos avalan estos hallazgos. 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
Los estudios en animales no indican alteración de la fertilidad (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 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 ensayos clínicos y procedentes de informes poscomercialización con moxifloxacino 400 mg (oral y terapia secuencial) ordenadas por frecuencia:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad. La frecuencia se define como:
- Muy frecuente (≥ 1/10)
- Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)
- Poco frecuente (≥ 1/1 000 a < 1/100)
- Rara (≥ 1/10 000 a < 1/1 000)
- Muy rara (< 1/10 000)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

	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		Aumento del valor de protrombina/disminución del INR, agranulocitosis, pancitopenia	
Trastornos del sistema inmune		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 edema laríngeo, que puede poner en peligro la vida, ver sección 4.4)		
Trastornos endocrinos				Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Frecuentes	**Poco frecuentes**	**Raras**	**Muy raras**	**Frecuencia no conocida**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperlipidemia	Hiperglucemia, hiperuricemia	Hipoglucemia, coma hipoglucémico (ver sección 4.4)	
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 puede conducir a conductas auto lesivas, tales como ideas/pensamientos suicidas, o intentos de suicidio, ver sección 4.4)	
Trastornos del sistema nervioso *	Cefalea, mareo	Parestesia y disestesia, alteraciones del gusto (incluyendo ageusia en casos muy raros), confusión y desorientación, alteraciones del sueño (predominantemente insomnio), temblor, vértigo, somnolencia	Hipoestesia, alteraciones del olfato (incluyendo anosmia), alteración de los sueños, alteración de la coordinación (incluyendo trastornos en la forma de andar, especialmente debidos a mareo o vértigo), convulsiones incluyendo gran mal (ver sección 4.4), trastornos en la concentración, alteración del habla, amnesia, neuropatía y polineuropatía periférica	Hiperestesia	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
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), uveitis y transilumination iridiana bilateral aguda (ver sección 4.4)	
Trastornos del oído y del laberinto *			Acúfenos, deficiencias auditivas incl. sordera (normalmente reversible)		
Trastornos cardiacos **	Prolongación del intervalo QT en pacientes con hipopotasemia (ver secciones 4.3 y 4.4)	Prolongación del intervalo 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, torsade de pointes (ver sección 4.4), paro cardíaco (ver sección 4.4)	Síndrome de Kounis
Trastornos vasculares **		Vasodilatación	Hipertensión, hipotensión	Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea (incluyendo alteraciones asmáticas)			

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Frecuentes	**Poco frecuentes**	**Raras**	**Muy raras**	**Frecuencia no conocida**
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, dolor gastrointestinal y abdominal, diarrea	Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, gastritis, aumento de amilasa	Disfagia, estomatitis, colitis asociada a antibióticos (incluyendo colitis pseudomembranosa, en casos muy raros asociada con complicaciones potencialmente mortales, ver sección 4.4)		
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las transaminasas	Alteración hepática (incluyendo aumento de LDH), aumento de la bilirrubina, aumento de gammaglutamil–transferasa, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea	Ictericia, hepatitis (principalmente colestásica)	Hepatitis fulminante con posible insuficiencia hepática potencialmente mortal (incluidos casos mortales, ver sección 4.4)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción cutánea, urticaria, sequedad cutánea		Reacciones cutáneas vesiculares como el síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (potencialmente mortal, ver sección 4.4)	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4), erupción fija medicamentosa, reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.4)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
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	Insuficiencia renal (incluido el aumento del BUN y la creatinina), insuficiencia renal (ver sección 4.4)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la 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 y neuralgia, fatiga, síntomas psiquiátricos (incluidos trastornos del sueño, ansiedad, ataques de pánico, depresión y pensamientos suicidas) deterioro de la memoria y concentración 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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: aumento de la presión intracraneal (incluyendo el pseudotumor cerebral), hipernatremia, hipercalcemia, anemia hemolítica.

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 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 simultánea de carbón activado con una dosis oral de 400 mg de moxifloxacino reduce 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 al moxifloxacino.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Quinolonas antibacterianas, fluoroquinolona, código ATC: J01MA14.

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* o *pmrA* observados en determinadas bacterias Gram positivas.

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

Efectos sobre la flora intestinal humana
Tras la administración oral de moxifloxacino a voluntarios, se observaron los siguientes cambios en la flora intestinal: *Escherichia coli* , *Bacillus* spp., *Enterococus* 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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
Los puntos de corte clínicos de CMI de EUCAST y difusión en disco para moxifloxacino (01.01.2014) son:

Microorganismo	**Sensible**	**Resistente**
Staphylococcus spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
S. pneumoniae	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
Streptococcus grupos A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
H. influenzae	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
M. catarrhalis	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
Enterobacteriaceae	≤ 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. Solo se utilizan para especies sin puntos de corte específicos asignados y no se deben utilizar en especies para las que no se han determinado todavía criterios de interpretación.		

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Especies frecuentemente sensibles
Microorganismos aerobios Gram-positivos *Gardnerella vaginalis* *Staphylococcus aureus* * (sensible a meticilina) *Streptococcus agalactiae* (Grupo B) *Grupo Streptococcus milleri* * (*S. anginosus, S. constellatus y S. intermedius*) *Streptococcus pneumoniae* * *Streptococcus pyogenes* * (Grupo A) *Grupo Streptococcus viridans* (*S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophilus*)
Microorganismos aerobios Gram-negativos *Acinetobacter baumanii* *Haemophilus influenzae* * *Haemophilus parainfluenzae* * *Legionella pneumophila* *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* *
Microorganismos anaerobios *Fusobacterium* spp. *Prevotella* spp.
«Otros» microorganismos *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae* * *Chlamydia trachomatis** *Coxiella burnetii* *Mycoplasma genitalium* *Mycoplasma hominis* *Mycoplasma pneumoniae* *
Especies en las que la resistencia adquirida puede constituir un problema
Microorganismos aerobios Gram-positivos *Enterococcus faecalis** *Enterococcus faecium** *Staphylococcus aureus* (resistente a meticilina)$^{+}$
Microorganismos aerobios Gram-negativos *Enterobacter cloacae* * *Escherichia coli* *$^{\#}$ *Klebsiella pneumoniae* *$^{\#}$ *Klebsiella oxytoca* *Neisseria gonorrhoeae**$^{+}$ *Proteus mirabilis* *
Microorganismos anaerobios *Bacteroides fragilis** *Peptostreptococcus* spp.*
Organismos intrínsecamente resistentes
Microorganismos aerobios Gram-negativos *Pseudomonas aeruginosa*
* La actividad ha sido satisfactoriamente demostrada en cepas sensibles en los ensayos clínicos en las indicaciones clínicas autorizadas. $^{\#}$ Las cepas productoras de ESBL frecuentemente son resistentes a fluoroquinolonas $^{+}$ Tasa de resistencia > 50 % en uno o más países

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 %.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Distribución
Moxifloxacino se distribuye rápidamente a los espacios extravasculares; tras una dosis de 400 mg, se observa un AUC de 35 mg·h/l. El volumen de distribución en estado estacionario (Vss) es de aproximadamente 2 l/kg. En experimentos *in vitro* y *ex vivo* , se observó una unión a proteínas de aproximadamente un 40–42 %, independiente de la concentración del fármaco. 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 mg/l (1)	1,7 (1)
Mucosa bronquial	5,4 mg/kg	1,7–2,1
Macrófagos alevolares	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 etimoides	8,2 mg/kg	2,1
Pólipos nasales	9,1 mg/kg	2,6
Líquido intersticial	1,0 mg/l (2)	0,8–1,4 (2,3)
Tracto genital femenino (*)	10,2 mg/kg (4)	1,72 (4)

(*) administración intravenosa de una única dosis 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 de Fase II y es excretado por vía renal y biliar/fecal como fármaco inalterado y en forma de sulfocompuesto (M1) y glucurónido (M2). M1 y M2 son los únicos metabolitos relevantes en el hombre, y ambos son microbiológicamente inactivos.

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

Eliminación
Moxifloxacino se elimina del plasma con una semivida de eliminación media de aproximadamente 12 horas.

El aclaramiento corporal total medio aparente tras una dosis de 400 mg oscila entre 179 y 246 ml/min. El aclaramiento renal fue de unos 24–53 ml/min, indicando una reabsorción tubular parcial del fármaco por los riñones.

Tras una dosis de 400 mg, la recuperación en la orina (aproximadamente 19 % de fármaco inalterado, aproximadamente 2,5 % de M1 y aproximadamente 14 % de M2) y en las heces (aproximadamente 25 %

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 m^2). 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/1,73 m^2).

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 las enzimas hepáticas y degeneración vacuolar) en ratas, monos y perros. En monos se produjo toxicidad del SNC (convulsiones). Estos efectos se observaron solamente tras el tratamiento con dosis altas de moxifloxacino o después de un tratamiento prolongado.

Al igual que otras quinolonas, moxifloxacino fue 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 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 estudió 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 ≥ 90 mg/kg y alcanzando concentraciones plasmáticas de ≥ 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 ≥ 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 dosis terapéutica máxima recomendada de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

400 mg (suponiendo un peso corporal de 50 kg) con concentraciones plasmáticas de dos a tres veces superiores a las correspondientes a la dosis terapéutica máxima.

Los ensayos de toxicidad en ratas y monos (dosis repetidas hasta 6 meses) no revelaron indicios de riesgo oculotóxico. En perros, dosis orales altas (≥ 60 mg/kg) que alcanzaron concentraciones plasmáticas ≥ 20 mg/l causaron cambios en el electrorretinograma 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., i.v.) y monos (p.o.) no mostraron indicios de teratogénesis ni alteraciones 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 una dosis 63 veces superior 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
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Recubrimiento
Hipromelosa 6 mPa·s
Macrogol 4000
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres (blíster de OPA/Al/PVC-lámina de Al): 5, 7, 10, 14, 25, 28, 30, 50, 70, 80, 100 o 120 comprimidos recubiertos con película en estuches.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78.758

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

Fecha de la primera autorización: 24/julio/2014
Fecha de renovación de la autorización: 05/09/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios