



## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PRAIVA 400 mg/250 mL Solución para Perfusión  
Moxifloxacino

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada bolsa de solución para perfusión contiene:

Moxifloxacino ..... 400 mg

(como clorhidrato de moxifloxacino 436,5 mg)

Excipientes c.s.p. ....1 bolsa

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

Contenido electrolítico: 252,3 mmol/L de glucosa.

Osmolaridad (aprox.): 260,3 mOsm/ L.

Contenido calórico: 170 Kcal/ L.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

PRAIVA 400 mg/250 mL Solución para Perfusión, está indicado para el tratamiento de:

Tratamiento de infecciones causadas por microorganismos sensibles a moxifloxacino.

- 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.

Debido a que las fluoroquinolonas, incluyendo (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino), se han asociado con reacciones adversas graves y para algunos pacientes la (sinusitis bacteriana aguda y/o exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica y/o infecciones del tracto urinario no complicadas) es autolimitante, se recomienda reservar (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino) para el tratamiento de (sinusitis bacteriana aguda y/o exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica y/o infecciones del tracto urinario no complicadas) en pacientes que no tienen otra alternativa de tratamiento.

### 4.2. Posología y forma de administración

#### Vía de administración

Perfusión intravenosa

#### Posología

La dosis recomendada es 400 mg de moxifloxacino, perfundido una vez al día en 60 minutos.

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 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 / 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 y diálisis 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.

#### Población pediátrica

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

#### Forma de administración

Vía perfusión intravenosa: **perfusión constante durante 60 minutos** (ver 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 6.5).

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al moxifloxacin, a otras quinolonas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- No se administre en el embarazo o cuando se sospeche de su existencia ni durante la lactancia (ver sección 4.6).
- Pacientes menores de 18 años, debido a que en estudios toxicológicos han ocasionado daño articular irreversible.
- Pacientes con historia de trastornos en los tendones asociados al tratamiento con quinolonas.

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

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

Moxifloxacin 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, moxifloxacin 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

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

El beneficio del tratamiento con moxifloxacin, 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 moxifloxacin 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 moxifloxacin 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.

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

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

Moxifloxacin debe utilizarse con precaución en pacientes que toman medicación asociada con bradicardia clínicamente significativa. Ver sección 4.3. Las mujeres y los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc como moxifloxacin 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, moxifloxacin 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 moxifloxacin e instaurar un tratamiento adecuado (p. ej., tratamiento para el shock).

#### Trastornos hepáticos graves

Con moxifloxacin, 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 vesiculares graves

Con moxifloxacin, se han notificado casos de reacciones cutáneas 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 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 moxifloxacin e instaurar las medidas adecuadas.

#### Neuropatía periférica

Se han notificado casos de polineuropatía sensitiva o sensitivo-motora resultando en parestesias, hipoestésias, disestésias o debilidad en pacientes que recibían quinolonas incluyendo moxifloxacin. Se debe aconsejar a los pacientes bajo tratamiento con moxifloxacin 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 moxifloxacin. 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 moxifloxacin e instaurar las medidas adecuadas. Se recomienda precaución si moxifloxacin 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 moxifloxacin 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 moxifloxacin. Si se sospecha o confirma DAA o CAA, se debe interrumpir el tratamiento con agentes antibacterianos, incluyendo moxifloxacin 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 moxifloxacin con precaución ya que los síntomas pueden exacerbarse.

#### Inflamación de tendones, rotura de tendones

El tratamiento con quinolonas, moxifloxacin incluido, puede producir la inflamación y rotura de tendones (especialmente el tendón de Aquiles), a veces bilateral. Se han comunicado casos desde 48 horas después de haber empezado el tratamiento hasta varios meses después de haber interrumpido el mismo. 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 moxifloxacin, 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 moxifloxacin con precaución si son incapaces de mantener una ingesta de líquidos adecuada, 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). Durante el uso prolongado o a dosis superiores a las establecidas para este producto, deben realizarse evaluaciones periódicas de la esfera oftalmológica, ya que se ha demostrado efecto cataratogénico en animales de experimentación.

#### Disglucemia

Al igual que con todas las fluoroquinolonas, con moxifloxacin se han notificado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo tanto hipoglucemia como hiperglucemia. En los pacientes tratados con moxifloxacin, se produjo disglucemia predominantemente en pacientes diabéticos de edad avanzada que recibían tratamiento concomitante con un fármaco oral hipoglucemiante (por ejemplo sulfonilurea) o con insulina. En los pacientes diabéticos, se recomienda una cuidadosa monitorización de la glucemia (ver sección 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 moxifloxacin 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 moxifloxacin.

#### Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

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

#### Inflamación tisular periarterial

La solución de moxifloxacin 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.

#### 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 de pacientes que toman moxifloxacino.

#### Pacientes con infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (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 cartilago 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).

#### ADVERTENCIA

- El dolor, la hinchazón, la inflamación y la rasgadura de tendones, como el de Aquiles, el hombro, la mano u otros, pueden tener lugar en los pacientes que toman Fluoroquinolonas. Los tendones son estructuras anatómicas que conectan los músculos a las articulaciones.
- Las señales y los síntomas de ruptura del tendón pueden incluir un ruido seco o un chasquido en el área del tendón, hematomas después de una lesión en el área del tendón, incapacidad para mover el área afectada o para soportar peso.
- Las rupturas del tendón de Aquiles relacionadas con las fluoroquinolonas son entre tres o cuatro veces más frecuentes que en aquellas que suceden entre quienes no toman estos medicamentos.
- La ruptura de tendones puede tener lugar durante o después de haber tomado fluoroquinolonas. Se ha informado sobre casos de ruptura de tendones hasta varios meses después de completar el tratamiento con fluoroquinolonas.

#### PRECAUCIONES

A los profesionales de salud:

- Cuando prescriba una fluoroquinolona a su paciente, advertir que ante la presentación de síntomas sugestivos de tendinopatía (dolor en los tendones, especialmente el tendón de Aquiles que es el más frecuentemente afectado) y debe suspender su administración. Recomendar el reposo de extremidad afectada, así como realizar una consulta a su traumatólogo.

A los pacientes:

- Las fluoroquinolonas son antimicrobianos que pueden producir eventos adversos como la ruptura de tendón, el que más frecuentemente se afecta es el tendón de Aquiles, pero puede producirse también en el tendón del hombro o manos (cualesquiera de las articulaciones), estos eventos adversos son entre tres a cuatro veces más frecuente que aquellos que suceden entre quienes no toman estos medicamentos.
- Si durante o después del tratamiento el paciente presenta dolor, hinchazón o rasgadura en alguna articulación, debe suspender el medicamento y consultar inmediatamente a su médico tratante.

#### **• Reacciones adversas graves, discapacitantes y potencialmente irreversibles incluyendo tendinitis y ruptura del tendón, neuropatía periférica y efectos del sistema nervioso central:**

Las fluoroquinolonas, incluyendo (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino), se han asociado con reacciones adversas graves, discapacitantes y potencialmente irreversibles, de diferentes sistemas del cuerpo que pueden ocurrir en el mismo paciente. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen tendinitis, ruptura del tendón, artralgia, mialgia, neuropatía periférica y efectos sobre el sistema nervioso central (alucinaciones, ansiedad, depresión, insomnio, dolores de cabeza severos y confusión). Estas reacciones pueden ocurrir dentro de unas horas o semanas después de iniciar (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino). Los pacientes de cualquier edad o sin factores de riesgo preexistentes han experimentado estas reacciones adversas.

Suspenda (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino) inmediatamente en los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave. Además, evite el uso de fluoroquinolonas, incluyendo (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino), en pacientes que han experimentado cualquiera de estas reacciones adversas graves asociadas con fluoroquinolonas.

#### **• Tendinitis y ruptura del tendón:**

Las fluoroquinolonas, incluyendo (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino), se han asociado con un mayor riesgo de tendinitis y ruptura del tendón en todas las edades. Esta reacción adversa frecuente implica al tendón de Aquiles, aunque también se han reportado casos en el manguito de los rotadores (hombro), mano, bíceps, pulgar, y otros tendones. La tendinitis o ruptura del tendón puede ocurrir, en cuestión de horas o días de comenzar (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino), o varios meses después de la finalización de la terapia con fluoroquinolonas. La tendinitis y ruptura del tendón puede ocurrir de forma bilateral.

El riesgo de desarrollar tendinitis y ruptura del tendón asociada a fluoroquinolonas se incrementa en pacientes mayores de 60 años de edad, en pacientes

que toman corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. Otros factores que pueden aumentar de forma independiente el riesgo de ruptura del tendón incluyen la actividad física extenuante, insuficiencia renal y trastornos del tendón previos como la artritis reumatoide. La tendinitis y ruptura del tendón han ocurrido también en pacientes que toman fluoroquinolonas y que no tienen factores de riesgo mencionados. Se debe suspender el tratamiento con (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino) inmediatamente si el paciente experimenta dolor, hinchazón, inflamación o ruptura de un tendón. Evitar fluoroquinolonas, incluyendo (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino), en pacientes que tienen antecedentes de trastornos de los tendones o han experimentado tendinitis o ruptura del tendón.

#### **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 co-administración de moxifloxacino con alguno de los siguientes medicamentos está contraindicada (ver también sección 4.3):

- antiarrítmicos de la clase IA (p. ej., quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- antiarrítmicos de la clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- antipsicóticos (p. ej. fenotiacinas, pimocida, sertindol, haloperidol, sultoprida)
- antidepresivos tricíclicos
- determinados agentes antimicrobianos (saquinavir, esparfloxacino, eritromicina IV, pentamidina, antipalúdicos en especial halofantrina)
- determinados antihistamínicos (terfenadina, astemizol, mizolastina)
- fármacos de otros tipos (cisaprida, vincamina IV, bepridil, difemanilo).
- antiácidos u otros fármacos que contengan cationes multivalentes (magnesio, aluminio, calcio).

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

Después de dosis repetidas en voluntarios sanos, moxifloxacino aumentó la  $C_{max}$  de la digoxina en aproximadamente un 30%, sin afectar el AUC ni los niveles valle. 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 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 todos los ensayos clínicos con moxifloxacin 400 mg administrados por vía oral o intravenosa (administración sólo intravenosa, secuencial (iv/oral) y administración 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%.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como:

- Frecuentes (= 1/100 a < 1/10)
- Poco frecuentes (= 1/1000 a < 1 /100)
- Raras (= 1/10000 a < 1/1000)
- Muy raras (< 1/10000)

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Sobreinfecciones debidas a bacterias resistentes u hongos, como la candidiasis oral y vaginal			
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		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
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		Reacción alérgica (ver sección 4.4)	Anafilaxia, incluyendo de forma muy rara un shock que ponga en peligro la vida (ver sección 4.4) Edema alérgico / angioedema (incluyendo el edema laríngeo, que puede poner en peligro la vida, ver sección 4.4)	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Hiperlipidemia	Hiperglucemia Hiperuricemia	Hipoglucemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Reacciones de ansiedad Hiperactividad psicomotora/ agitación	Labilidad emocional Depresión (en casos muy raros puede conducir a conductas autolesivas, como ideas/ pensamientos suicidas, o intentos de suicidio, ver sección 4.4) Alucinaciones	Despersonalización Reacciones psicóticas (que puede conducir a conductas autolesivas, como ideas/pensamientos suicidas, o intentos de suicidio, ver sección 4.4)

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea Mareos	Parestesia y disestesia Alteraciones del gusto (incluyendo agusia 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 polineuropatía	Hiperestesia
<b>Trastornos oculares</b>		Alteraciones visuales como diplopía y visión borrosa (especialmente en el curso de reacciones del SNC; ver sección 4.4)		Pérdida transitoria de la visión (especialmente en el curso de reacciones del SNC, ver secciones 4.4 y 4.7)
<b>Trastornos del oído y laberinto</b>			Acúfenos Deficiencias auditivas incl. sordera (normalmente reversible)	
<b>Trastornos cardíacos</b>	Prolongación de QT en pacientes con hipopotasemia (ver secciones 4.3 y 4.4)	Prolongación de QT (ver sección 4.4) Palpitaciones Taquicardia Fibrilación auricular Angina de pecho	Taquiarritmias ventriculares Síncope (p.ej, pérdida de conciencia aguda y de breve duración)	Arritmias inespecíficas, Torsade de pointes (ver sección 4.4) Parada cardíaca (ver sección 4.4)
<b>Alteraciones vasculares</b>		Vasodilatación	Hipertensión Hipotensión	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Disnea (incluyendo las alteraciones asmáticas)		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas Vómitos Dolor gastrointestinal y abdominal Diarrea	Disminución del apetito y de la ingesta de alimento Estreñimiento Dispepsia Flatulencia Gastritis Aumento de amilasa Gastroenteritis	Disfagia Estomatitis Colitis asociada a antibióticos (incl. colitis pseudomembranosa, en casos muy raros asociada a complicaciones que ponen en peligro la vida, ver sección 4.4)	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Aumento de transaminasas	Alteración hepática (incluido aumento de LDH) Aumento de bilirrubina Aumento de gamma-glutamil-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.)

<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Prurito Exantema Urticaria Piel seca Erupción eritematosa		Reacciones cutáneas vesiculares del tipo del síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (con posible peligro para la vida, ver sección 4.4)
<b>Trastornos músculo-esqueléticos y de tejido conjuntivo</b>		Artralgia Mialgia	Tendinitis (ver sección 4.4) Calambres musculares Espasmos musculares Debilidad muscular	Rotura tendinosa (ver sección 4.4) Artritis Rigidez muscular Exacerbación de los síntomas de la miastenia gravis (ver sección 4.4)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Deshidratación	Insuficiencia renal (incluido el aumento del BUN y la creatinina) Insuficiencia renal (ver sección 4.4)	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Reacciones en el lugar de la inyección / perfusión	Malestar (principalmente astenia o fatiga) Patologías dolorosas (incl. dolor de espalda, tórax, pelvis y extremidades) Sudoración (Trombo) flebitis en lugar de inyección. Dolor inespecífico. Diaforesis.	Edema	

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

Frecuente: Aumento de la gamma-glutamyltransferasa

Poco frecuente: Taquiarritmias ventriculares, hipotensión, edema, colitis asociada a antibióticos (incl. 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 (incl. 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, rabdomiólisis, 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.

#### **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

Moxifloxacin 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 farmacodinámica 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<sub>24</sub>/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 moxifloxacin y otras fluoroquinolonas. La actividad de moxifloxacin no se ve afectada por mecanismos de resistencia que son específicos de otros agentes antibacterianos de otras clases.

#### Puntos de corte

Puntos de corte de difusión en disco clínicos de CMI establecidos por EUCAST para moxifloxacin (a fecha de 01.01.2012)

Organismo	Sensible	Resistente
<i>Staphylococcus</i> spp.	= 0,5 mg/l = 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	= 0,5 mg/l = 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> Grupos A, B, C, G	= 0,5 mg/l = 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	= 0,5 mg/l = 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	= 0,5 mg/l = 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	= 0,5 mg/l = 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Punto de corte no relacionado con la especie*	= 0,5 mg/l	> 1 mg/l

\*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 habitualmente sensibles
<u>Microorganismos aerobios grampositivos</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * <sup>+</sup> <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 grupo viridans</i> ( <i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i> )
<u>Microorganismos aerobios 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> *
<b>Especies en las que la resistencia adquirida puede suponer un problema</b>
<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> *
<b>Microorganismos intrínsecamente resistentes</b>
<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<sub>ss</sub>) es de aproximadamente 2 l/kg. En experimentos *in vitro* y *ex vivo*, se observó una unión a proteínas de aproximadamente un 40-42%, independiente de la concentración del fármaco. Moxifloxacino se une principalmente a la albúmina sérica.

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/1,73m<sup>2</sup>). 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/1,73m<sup>2</sup>).

### Insuficiencia hepática

Los estudios farmacocinéticos en pacientes con daño hepático (Child Pugh A, B), no han permitido determinar si hay alguna diferencia en comparación con los voluntarios sanos. La alteración de la función hepática se asoció 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 peri-arteriales, 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 i.v.) y monos (p.o.) no mostraron indicios de teratogénesis ni trastornos de la fertilidad tras la administración de moxifloxacino. En fetos de conejos se observó, solamente a una dosis (20 mg/kg i.v.) asociada a toxicidad materna grave, una ligera incidencia de malformaciones en vértebras y costillas. Hubo un aumento de la incidencia de abortos en monos y conejos a las concentraciones plasmáticas terapéuticas humanas.

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**

Glucosa monohidratada y Agua para inyección.

### **6.2. Incompatibilidades**

Las siguientes soluciones son incompatibles con moxifloxacino solución para perfusión:

Soluciones de cloruro de sodio al 10% y 20%,

Soluciones de hidrógenocarbonato de sodio al 4,2 % y 8,4 %

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto los mencionados en la sección 6.5

### **6.3. Periodo de validez**

Administrar antes de la fecha de expira indicada en el envase.

Utilizar inmediatamente tras la primera apertura.

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

Conservar a temperatura entre 15 °C y 30 °C.

Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

#### **6.5. “Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>”**

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

Moxifloxacino 400 mg/250 mL solución para perfusión es compatible con las siguientes soluciones:

Agua para preparaciones inyectables, cloruro de sodio al 0,9%, 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.

#### **Elaborado por:**

EUROFARMA LABORATORIOS S.A.

Riberao Preto - Sao Paulo (San Pablo) – SP – Brasil.

#### **En Perú:**

Para: EUROFARMA PERÚ S.A.C.

#### **En Ecuador:**

Importado y Distribuido por: EUROFARMA S.A, Quito-Ecuador.

Caja x 1, 5, 6 y 10 bolsas x 250 mL + inserto.

#### **Uruguay:**

Representante: EUROFARMA URUGUAY S.A.

Democracia 2132. Montevideo-Uruguay

Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (C.I.A.T)-Tel.: 1722

#### **Venezuela:**

Uso Hospitalario

Importado y distribuido por EUROFARMA VENEZUELA CASA DE REPRESENTACION, C.A., Caracas. RIF: J-30988865-0.