

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA(S) FARMACÉUTICA(S),
DOSIS, VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTE(S), TITULAR(ES) DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS E ISLANDIA**

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Contenido (concentración)</u>
Austria	Bayer Austria GmbH Herbststraße 6-10 1160 Wien Austria		Avelox 400 mg – Infusionslösung	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml
Bélgica	Bayer SA-NV Avenue Louise 143 Louizalaan B-1050 Brussel Bélgica		Avelox	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml
Chipre		Bayer Hellas S.A. Sorou 18-20 151 25 Marousi - Athens Grecia	Avelox	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml
República Checa		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Alemania	Avelox 400 mg/ 250 ml infuzní roztok	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml
Dinamarca	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Alemania		Avelox	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml
Estonia	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Alemania		Avelox	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml
Finlandia	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Alemania		Avelox	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Contenido (concentración)</u>
Francia		Bayer Santé 13, rue Jean Jaurès 92807 Puteaux Cedex Francia	Izilox 400 mg / 250 ml, solution pour perfusion	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml
Alemania	Bayer Vital GmbH Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Alemania		Avalox 400 mg / 250 ml – Infusionslösung	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml
Grecia	Bayer Hellas S.A. Sorou 18-20 151 25 Marousi Athens Grecia		Avelox	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml
Hungría	Bayer Hungária Kft Alkotás ut.50 1123 Budapest Hungría		Avelox	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml
Irlanda	Bayer Limited The Atrium Blackthorn Road, Dublin 18 Irlanda		Avelox	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml
Italia		Bayer HealthCareAG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Alemania	Avalox	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml
Letonia	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Alemania		Avelox	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Contenido (concentración)</u>
Lituania	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Alemania		Avelox	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml
Luxemburgo	Bayer SA-NV Avenue Louise 143 Louizalaan B-1050 Bruxelles-Brussel Bélgica		Avelox	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml
Malta	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Alemania		Avalox 400mg/250ml Solution for Infusion	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml
Holanda	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Holanda		Avelox 400mg/250ml oplossing voor infusie	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml
Polonia		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Alemania	Avelox	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml
Portugal		BayHealth - Comercialização de Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda. Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Avelox	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Contenido (concentración)</u>
Eslovaquia	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Alemania		AVELOX 400mg/250ml infúzny roztok	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml
Eslovenia	BAYER d.o.o. Bravničarjeva 13 1000 Ljubljana Eslovenia		Avelox 400 mg/250 ml raztopina za infundiranje	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml
España		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Alemania	Muzolil	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml
Suecia	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Alemania		Avelox	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml
Reino Unido		Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA Reino Unido	Avelox	400 mg	Solución para perfusión	Vía intravenosa	400 mg /250 ml

ANEXO II

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DEL DICTAMEN POSITIVO Y LA
MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL
ETIQUETADO Y EL PROSPECTO PRESENTADOS POR LA EMEA**

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE AVALOX Y NOMBRES ASOCIADOS (VÉASE EL ANEXO I)

El hidrocloreto de moxifloxacino es un antibiótico sintético del grupo de las fluoroquinolonas. La primera solicitud de moxifloxacino IV para la neumopatía extrahospitalaria (NEH) presentada en 2002 incluía los datos de 550 sujetos tratados con moxifloxacino en dos ensayos clínicos controlados, que se complementaron más adelante con los de otros 942 sujetos de cinco estudios sobre la NEH. El plan de desarrollo clínico para las infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas (IPTBc) consistió en dos estudios controlados que fueron la base de la aprobación. El moxifloxacino IV para la NEH se aprobó mediante un procedimiento de reconocimiento mutuo (PRM) en dos fases posteriores, en 2002 y 2004. En 2005, el moxifloxacino IV se aprobó para las IPTBc en todos los países en los que ya se había autorizado la formulación intravenosa para la NEH. El día 60 del arbitraje por el CMD(h) no se había alcanzado un consenso, por lo que el procedimiento fue remitido al CHMP. El asunto principal era la necesidad de precisar aún más las condiciones de uso. Se consideraba que debían aplicarse las mismas restricciones a las indicaciones en la NEH y las IPTBc que las adoptadas anteriormente por el CHMP para el moxifloxacino oral en el tratamiento de la NEH. La administración de moxifloxacino por vía intravenosa va seguida casi siempre del tratamiento oral y, en consecuencia, el resumen de las características del producto (RCP) de la formulación intravenosa debería reflejar la restricción del uso de moxifloxacino oral. El CHMP aprobó una lista de preguntas que el solicitante debía responder.

Tratamiento de las IPTBc

El solicitante analizó la eficacia y la seguridad de la administración secuencial IV/oral de moxifloxacino en el tratamiento de las IPTBc y llegó a la conclusión de que la ausencia de inferioridad había quedado demostrada y de que no había ninguna prueba en los estudios clínicos ni en los datos de seguridad posteriores a la comercialización de que los pacientes tratados con este medicamento presentasen un mayor riesgo de morbilidad, incluidas la cardíaca y hepática, que los pacientes tratados con antibióticos de comparación. El CHMP tomó nota de la respuesta del solicitante, pero consideró que los datos indicaban que el moxifloxacino probablemente no fuera tan bueno como el tratamiento de comparación. Asimismo, el intervalo de confianza (IC) del 95% inferior en los análisis principales fue superior o se aproximó al -10%, lo que corrobora la opinión de que el moxifloxacino IV/oral no es un tratamiento general óptimo para las IPTBc. Los resultados por patógeno no revelaron ninguna diferencia entre los tratamientos que pudiera ser alarmante. Sin embargo, se insinuó que el moxifloxacino podría no ser tan eficaz frente a los anaerobios, lo que quizá esté relacionado con la actividad *in vitro* irregular frente a las especies de anaerobios. El dato más importante fue que las tasas de respuesta en las infecciones estafilocócicas fueron equiparables entre los tratamientos, al igual que las respuestas al número relativamente pequeño de infecciones por estreptococos del grupo A. En general, el CHMP opina que los datos relativos a la eficacia del moxifloxacino IV/oral no son excelentes y que es necesario sopesar este hecho con el perfil de seguridad, según se expone más adelante. El CHMP considera que la relación entre beneficio y riesgo del moxifloxacino IV/oral en el tratamiento de las IPTBc sólo es favorable si se condicionan las indicaciones de uso.

El solicitante presentó los resultados de los dos estudios y señaló que las respuestas bacteriológicas al moxifloxacino apoyaban las respuestas clínicas y que las tasas de erradicación bacteriológica correspondientes al moxifloxacino indicaban una coherencia satisfactoria entre ambos estudios. No obstante, el CHMP se mantuvo en su opinión, afirmando que las respuestas clínicas y microbiológicas apuntan a la conclusión de que el moxifloxacino IV/oral no se encuentra entre los tratamientos óptimos para las IPTBc.

El solicitante examinó el resumen de seguridad del tratamiento secuencial IV/oral con moxifloxacino, en total y específicamente en las IPTBc, y analizó los datos sobre la incidencia de acontecimientos hepáticos observados en los estudios clínicos de administración secuencial IV/oral (en total y en las IPTBc), tras lo cual señaló que no había ninguna diferencia en la incidencia global de acontecimientos adversos hepáticos y reacciones adversas al medicamento (RAM) entre el moxifloxacino y los medicamentos de comparación. La revisión acumulada de los informes espontáneos de RAM de «trastornos hepáticos graves posiblemente relacionados con el fármaco» durante el tratamiento únicamente IV o con la administración secuencial

IV/oral indicó que los acontecimientos adversos hepáticos graves inducidos por el moxifloxacino eran muy raros, imprevisibles e idiosincrásicos, y que la relación entre beneficio y riesgo de moxifloxacino IV no ha variado. Se presentó un análisis de los datos de seguridad cardíaca obtenidos en los estudios clínicos de tratamiento secuencial IV/oral (en total y en las IPTBc), junto con un resumen de los datos de incidencia de acontecimientos adversos aparecidos durante el tratamiento que eran relevantes por ser sustitutos de la arritmia. El solicitante abordó a continuación la revisión acumulada de informes espontáneos de RAM consistentes en «prolongación de QT/QT_c» y «torsade de pointes» con el tratamiento únicamente IV o con la administración secuencial IV/oral. El solicitante concluyó diciendo que, en las comparaciones del número total y la frecuencia de informes sobre posibles trastornos hepáticos relacionados con el fármaco, no existían diferencias entre el moxifloxacino y el comparador. Las frecuencias de acontecimientos adversos cardíacos y acontecimientos adversos eran similares, y los estudios de observación posteriores a la comercialización y los datos de farmacovigilancia de acontecimientos adversos espontáneos no muestran indicios de que el moxifloxacino IV/oral comporte un riesgo significativamente mayor de sufrir acontecimientos adversos cardíacos o hepáticos que el tratamiento convencional. El solicitante aceptó la limitación de las IPTBc al tratamiento de segunda línea, junto con la inclusión de una advertencia relativa a SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina) en la sección 4.4. Se aprobó el siguiente texto:

«Infecciones complicadas de la piel y las estructuras cutáneas, únicamente cuando se considere inapropiado el uso de los antibióticos que se recomiendan normalmente como tratamiento inicial de estas infecciones (ver sección 4.4).»

Tratamiento de la NEH

El CHMP opinaba que el uso de moxifloxacino IV para el tratamiento de la NEH debía condicionarse empleando el mismo texto usado en la indicación IPTBc. El CHMP pidió al solicitante que ahondará en este tema. El solicitante explicó con detalle las ventajas del moxifloxacino para el tratamiento de la NEH que precisa terapia IV inicial y aportó datos de estudios clínicos sobre la eficacia del moxifloxacino IV/oral, la seguridad hepática en la administración secuencial IV/oral y la seguridad cardíaca del tratamiento IV/oral. El solicitante añadió que el moxifloxacino tiene una actividad mejorada frente a las cepas de *S. pneumoniae* sensibles y resistentes a las penicilinas/macrólidos, es activo contra patógenos relacionados con la neumonía atípica y es sistemáticamente eficaz en pacientes hospitalizados que necesitan tratamiento IV inicial. El solicitante afirmó además que cada vez hay más indicios de que el moxifloxacino tiene el mejor perfil FC/FD para evitar la selección de resistencias entre todas las fluoroquinolonas disponibles actualmente en Europa para el tratamiento de las enfermedades respiratorias. Se presentó un total de 6 estudios sobre el tratamiento IV/oral en la NEH, si bien el agrupamiento de los datos de varios estudios se consideró poco apropiado y, en general, los datos insinuaban que el moxifloxacino quizá no fuera tan satisfactorio como un tratamiento comparativo muy bueno. Pese a no existir ningún motivo de peso para rechazar la indicación de la NEH, el CHMP consideró que era necesario que se sopesaran estos datos, que distaban de ser excelentes, con los problemas de seguridad. En opinión del CHMP, la totalidad de los datos de seguridad relacionados con el uso de moxifloxacino (IV y oral por separado e IV/oral) ha de valorarse en conjunto cuando se evalúe la relación general entre beneficio y riesgo; por tanto, el perfil de seguridad descrito para la administración oral se aplica también a la vía intravenosa, aunque cabe esperar que la diferencia en la FC y en las características de los pacientes y de la infección probablemente incremente los posibles riesgos asociados a la administración sistémica en los pacientes que necesitan tratamiento IV inicial. El CHMP estimó que los efectos del moxifloxacino sobre el QT_c indican una relación entre la concentración plasmática y el QT_c. Los datos recabados durante los dos primeros estudios de la NEH muestran que los pacientes tenían más probabilidades de presentar un aumento notable en el QT_c mientras recibían moxifloxacino intravenoso. El análisis de los valores QT_c atípicos puso de manifiesto un aumento del riesgo constante con moxifloxacino en los datos ECG de los estudios en la NEH. Las posibles enfermedades concomitantes no cambian el hecho de que la administración IV supusiera un mayor riesgo con respecto a los comparadores, incluso en el estudio realizado en ancianos. El CHMP admite que la prolongación del QT_c causada por un fármaco no se traduce necesariamente en un aumento del riesgo de RAM cardíacas, incluidas las arritmias. Sin embargo, a la luz de los datos sobre RAM y seguridad cardíaca presentados por el solicitante, se observaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento en lo tocante a la incidencia de AA clínicos que podían considerarse sustitutos de la prolongación del QT_c, y se detectó una incidencia más alta de taquicardia ventricular y parada cardíaca en el grupo de moxifloxacino. Asimismo, los datos posteriores a la comercialización revelan

que sí se producen RAM graves y significativas asociadas a la prolongación del QTc. Estos datos muestran que algunos pacientes han recibido moxifloxacino a pesar de las contraindicaciones y advertencias recogidas en el RCP, por lo que es improbable que se logre un cambio de actitud importante reforzando estas precauciones en el RCP. El considerable metabolismo del moxifloxacino originó cierta preocupación con respecto a su potencial de hepatotoxicidad. Las tasas de notificaciones espontáneas son mayores con el tratamiento IV o secuencial que con el tratamiento oral, aunque parece aceptable el razonamiento del solicitante en el sentido de que la mayor morbilidad subyacente en la población que recibe tratamiento IV/oral que en la tratada únicamente con moxifloxacino oral explica esta diferencia. Con todo, estos datos pueden indicar un aumento real del riesgo de hepatotoxicidad con la formulación IV. Por lo que respecta al riesgo de RAM hepáticas asociadas al moxifloxacino IV/oral, el incremento de la morbilidad subyacente y los controles clínicos podría explicar en parte las tasas más elevadas, pero sigue siendo verosímil que estén relacionadas con la mayor biodisponibilidad de la formulación IV. Los datos indican que el moxifloxacino tiene un riesgo de hepatotoxicidad grave como mínimo dos veces mayor que el de los comparadores, y el CHMP opina que la coherencia de estas estimaciones es una clara señal del mayor riesgo de hepatotoxicidad, lo que respalda que el uso no sea de primera línea en las indicaciones propuestas. En resumen, los datos de eficacia del moxifloxacino IV/oral en el tratamiento de la NEH y las IPTBc se consideran suficientes, pero no excesivamente convincentes, y sugieren que el moxifloxacino IV/oral no se encuentra entre los tratamientos óptimos para ninguna de estas indicaciones. El CHMP no está de acuerdo con el argumento de que la relación beneficio-riesgo es diferente en los pacientes que necesitan tratamiento IV inicial, ya que puede sostenerse que estos pacientes corren en realidad un mayor riesgo de presentar RAM.

El solicitante presentó un resumen de los datos de vigilancia de la sensibilidad de las especies bacterianas relevantes al moxifloxacino basada en una revisión sistemática de la bibliografía. Los datos no revelaron ningún nuevo descenso de la sensibilidad al moxifloxacino y el solicitante señaló que la sensibilidad de las especies pertinentes estaba reflejada correctamente en la sección 5.1 del RCP y que no había tendencias ni cambios significativos. El solicitante abordó además la viabilidad de un programa de vigilancia europeo y propuso emprender un plan de vigilancia anual para recabar datos de la concentración inhibidora mínima (CIM) del moxifloxacino en países europeos. El CHMP destacó que las revisiones bibliográficas no eran válidas ni útiles. Cualquier estudio prospectivo de vigilancia tendría que estar diseñado de forma sumamente cuidadosa, de manera que los datos recopilados de un año a otro pudieran compararse con cierto grado de confianza, y la propuesta del solicitante no cumplía este requisito. Si se necesitasen datos de este tipo, el solicitante tendría que trabajar con los proyectos ya consolidados y diseñados correctamente para recopilar datos fiables de forma prospectiva.

El solicitante analizó los numerosos factores que afectan al intervalo QT y afirmó que, a pesar de que la prolongación del intervalo QT_c se utiliza con frecuencia como marcador indirecto del riesgo de arritmias ventriculares como *torsade de pointes* (TdP), no se ha alcanzado un consenso sobre el grado de prolongación del QT que debe considerarse clínicamente significativo. La relación entre la concentración de moxifloxacino y el cambio del intervalo QT_c se investigó en estudios sobre la NEH y las IPTBc, y los ensayos de fase III mostraron resultados parecidos con moxifloxacino y los comparadores. En los estudios clínicos en fases III-IV, las tasas de acontecimientos adversos cardíacos, de acontecimientos adversos cardíacos relacionados con el fármaco y de acontecimientos adversos cardíacos graves fueron similares entre el moxifloxacino y el comparador. También fueron parecidas las tasas de incidencia globales durante el tratamiento IV/oral y durante el tratamiento IV inicial. El moxifloxacino intravenoso no se asoció a una mayor incidencia de acontecimientos que pudieran considerarse sustitutos de una arritmia relacionada con el QT_c. El solicitante concluyó diciendo que la prolongación del QT_c observada con el moxifloxacino no se ha traducido en un aumento del riesgo de presentar acontecimientos cardíacos clínicos, como arritmias, en comparación con otros fármacos. El solicitante propuso que se añadiera un apartado sobre el intervalo QT_c en la sección 4.4, así como este recuadro de advertencia al comienzo de dicha sección:

<i>Se ha demostrado que el moxifloxacino prolonga el intervalo QTc en el electrocardiograma de algunos pacientes. La magnitud de la prolongación del QT puede incrementarse cuando aumentan las concentraciones plasmáticas con la administración de una perfusión intravenosa rápida. Por</i>

consiguiente, la duración de la perfusión no debería ser inferior a los 60 minutos recomendados y no debe superarse la dosis intravenosa de 400 mg una vez al día. Ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5.

El solicitante opinaba que el RCP propuesto contenía entonces una advertencia suficiente relativa a los grupos de pacientes de riesgo y las posibles medidas de precaución que habían de tenerse en cuenta antes de la administración de moxifloxacino IV. En cuanto a la sección 5.2 del RCP, el solicitante accedió a suprimir del RCP los criterios referentes al método de difusión en disco desarrollado por el CLSI y a los valores de corte de la CIM para bacterias aerobias, pero mantuvo las recomendaciones del CLSI para anaerobios, ya que el EUCAST no ha establecido ningún valor de corte para la CIM, por lo que los valores del CLSI constituyen la única referencia válida que puede servir de guía para los médicos. El CHMP no admitió las conclusiones del solicitante, si bien consideró apropiado el recuadro de advertencia. Se abrevió el texto propuesto para la sección 4.4 para que resultara más claro.

Dado que aún quedaban varios aspectos por aclarar, el CHMP aprobó una lista de cuestiones pendientes que debería abordar el solicitante. El solicitante alegó justificaciones adicionales en apoyo de la indicación en la NEH.

Eficacia en el tratamiento de la NEH

El solicitante consideraba que la ausencia de inferioridad o la superioridad del moxifloxacino IV había quedado demostrada en seis estudios controlados en los que participaron más de 1.100 pacientes tratados con moxifloxacino. El moxifloxacino demostró eficacia contra *S. pneumoniae* y otros patógenos asociados a la neumonía atípica, y el solicitante expuso también los datos obtenidos por la red de competencia CAPNETZ. Por último, el solicitante afirmó que la superior potencia y farmacocinética del moxifloxacino evitaba la selección de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a las quinolonas. El CHMP apuntó que, pese a haberse cumplido los márgenes predefinidos de ausencia de inferioridad, los datos indicaban que el moxifloxacino IV no era tan bueno como el mejor de los tratamientos disponibles. Por otra parte, las comparaciones realizadas no se consideraron lo suficientemente robustas y el agrupamiento de los datos era inapropiado debido a la enorme variedad de tratamientos comparativos y de poblaciones de pacientes tratados. En lo que se refiere a los patógenos asociados a la neumonía atípica, los datos deben interpretarse con gran precaución. La prevalencia de resistencia entre los neumococos es muy variable en la Unión Europea, lo que se refleja en las diferencias existentes en las directrices de tratamiento en diferentes regiones, por ejemplo, la necesidad de usar dosis altas de betalactámicos, tratamiento combinado o fluoroquinolonas. No se dispone de datos clínicos que demuestren que el moxifloxacino es activo contra los neumococos que no son sensibles a otras fluoroquinolonas como consecuencia de la resistencia adquirida. Ni los datos de CAPNETZ ni el metaanálisis apoyan la conclusión de que el moxifloxacino es mejor que las alternativas. Las predicciones a partir de los datos FC/FD de la probabilidad relativa de que levofloxacino y moxifloxacino seleccionen resistencias son científicamente verosímiles, pero no están totalmente validadas con datos clínicos. Las tendencias descritas precisan años de observaciones antes de poder confirmar una asociación clara entre el empleo de una fluoroquinolona y los patrones de resistencia, incluidos los patrones de mutaciones. La indicación restringida propuesta no excluye el uso del moxifloxacino para el tratamiento inicial de la NEH si se hace de acuerdo con las directrices locales, regionales o nacionales. En resumen, el CHMP acepta que el moxifloxacino puede indicarse para el tratamiento de la NEH, aunque no hay que olvidar que los datos de seguridad y la relación beneficio-riesgo fueron las principales preocupaciones que originaron el procedimiento de arbitraje y, por tanto, la conclusión de que el moxifloxacino tiene una eficacia aceptable debe verse en su contexto.

Seguridad en el tratamiento de la NEH

El solicitante reiteró que los cambios del QT_c observados no suponían un aumento del riesgo de sufrir un acontecimiento cardíaco clínico. No se notificó ningún caso de TdP en los más de 15.000 pacientes tratados en los estudios clínicos ni en los 90.000 pacientes de los estudios posteriores a la comercialización, y la frecuencia de acontecimientos cardíacos graves aparecidos durante el tratamiento fue parecida a la observada con el comparador. El solicitante presentó nuevamente datos de los estudios sobre la NEH agrupados y aseveró que los acontecimientos adversos y las reacciones al medicamento eran ligeramente menos frecuentes en los pacientes tratados con moxifloxacino. Los análisis toxicológicos indicaron que el hígado no era un órgano diana importante del moxifloxacino y no se identificaron factores de riesgo

específicos para acontecimientos hepáticos graves. El CHMP mantuvo su posición inicial, ya que no se habían presentado nuevos datos. Las comparaciones simples entre el moxifloxacino y los fármacos de comparación agrupados son engañosas dada la variedad de tratamientos comparativos empleados. Una evaluación inicial de los efectos del moxifloxacino sobre el QTc reveló una relación entre la concentración plasmática y el QTc en los sujetos sanos, y los incrementos del QTc fueron significativamente mayores en los ancianos sanos que habían recibido moxifloxacino que en los tratados con un placebo. Los pacientes que recibieron moxifloxacino intravenoso fueron más proclives a presentar un aumento notable del QTc que los tratados por vía oral. Los datos ECG presentados y el análisis de los valores QTc atípicos pusieron de manifiesto un aumento constante del riesgo con moxifloxacino en los estudios que contaban con datos ECG. Es necesario tener en cuenta todos los AA que podrían reflejar la presencia de arritmias y, por consiguiente, se reiteraron las precauciones referentes a la hepatotoxicidad. Basándose en los datos de seguridad y en la relación beneficio-riesgo, el CHMP se mantiene en su postura de que ambas indicaciones para el uso de moxifloxacino IV deberían condicionarse empleando el mismo texto empleado para la indicación en las IPTBc.

El CHMP escucho las alegaciones verbales del solicitante en mayo de 2009, en las que se reiteraron los argumentos y los datos presentados anteriormente como parte de las respuestas por escrito. El CHMP no cambió de opinión. Asimismo, se pidió al solicitante que se comprometiera a modificar el RCP de los comprimidos de moxifloxacino con el fin de ajustarlo al texto de la formulación IV y especificar claramente que los comprimidos pueden usarse para las IPTBc y la NEH de cualquier intensidad sólo cuando el tratamiento IV ya haya logrado una mejoría sustancial del estado del paciente y se considere apropiado cambiar a un tratamiento oral. El texto que debía aplicarse fue aprobado por el CHMP y se puso en conocimiento del solicitante.

En resumen, el CHMP opina que la eficacia del moxifloxacino en las dos indicaciones propuestas no es excelente. En bastantes casos, el IC del 95% inferior alrededor de las diferencias entre los tratamientos en ciertos estudios se encontraba en el límite, y en algunas ocasiones se observó una inferioridad numérica notable del moxifloxacino con respecto a los comparadores. No cabe esperar ninguna ventaja del moxifloxacino con respecto a las fluoroquinolonas aprobadas en las indicaciones propuestas, con la excepción del ciprofloxacino en la NEH (debido a la escasa actividad inherente del ciprofloxacino contra *S. pneumoniae*). En concreto, no existen pruebas clínicas que respalden la afirmación de que el moxifloxacino puede conservar su actividad clínica contra los microorganismos que han perdido sensibilidad a otras fluoroquinolonas. Los datos de eficacia son suficientes para apoyar una indicación en la NEH, pero sugieren que el moxifloxacino quizá no sea tan bueno como algunos tratamientos alternativos.

MOTIVOS DEL DICTAMEN POSITIVO Y LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO

En conclusión, el CHMP consideró que el uso de moxifloxacino IV para el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria (NEH) o las infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas (IPTBc) debía condicionarse con este texto:

[Moxifloxacino] 400 mg solución para perfusión está indicado para el tratamiento de:

- *La neumonía extrahospitalaria*
- *Las infecciones complicadas de la piel y las estructuras cutáneas*

El moxifloxacino deberá usarse únicamente cuando se considere inapropiado el empleo de los antibióticos que se recomiendan normalmente como tratamiento inicial de estas infecciones.

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales sobre el uso correcto de los antibióticos.

Se consideró que la eficacia del moxifloxacino en las dos indicaciones propuestas es adecuada.

El perfil de seguridad del moxifloxacino oral se aplica también a la formulación intravenosa, y existen preocupaciones concretas con respecto a la hepatotoxicidad y las reacciones adversas derivadas de los efectos del moxifloxacino sobre la conducción cardíaca. Los riesgos pueden ser aún mayores con la

administración intravenosa debido a las diferencias en la farmacocinética y a que los pacientes con NEH más grave y con IPTBc probablemente sean más proclives a presentar determinadas reacciones adversas.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, el CHMP no comparte la aseveración del solicitante de que la diferencia en la relación beneficio-riesgo entre la administración oral y la intravenosa justifica una indicación incondicional para el uso de moxifloxacino IV en el tratamiento de la NEH.

Considerando

- que la eficacia del moxifloxacino IV (seguido de la formulación oral) en el tratamiento de la NEH y las IPTBc está demostrada, pero que el perfil de seguridad del moxifloxacino intravenoso plantea cierta preocupación cuando se emplea en el tratamiento de la NEH o las IPTBc, especialmente en cuanto a la hepatotoxicidad y los efectos sobre la conducción cardíaca;
- que la relación entre beneficio y riesgo para el uso de moxifloxacino en el tratamiento de estas infecciones únicamente se considera favorable cuando se estima inapropiado usar los antibióticos que se recomiendan normalmente para el tratamiento inicial de estas infecciones;

el CPMP ha recomendado la modificación del resumen de las características del producto y la concesión de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Avalox y nombres asociados (véase el Anexo I).

ANEXO III

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

Nota: Esta Ficha Técnica, etiquetado y prospecto son la versión válida en el momento de la Decisión de la Comisión.

Tras la Decisión de la Comisión las Autoridades Competentes de los Estados Miembros, en coordinación con el Estado Miembro de Referencia, actualizarán la información del producto según requerido. Por consiguiente, esta Ficha Técnica, etiquetado y prospecto puede que no representen necesariamente el texto actual.

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Avalox y nombres asociados (véase el Anexo I) 400 mg/250 ml solución para perfusión.
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 frasco o bolsa de 250 ml contiene 400 mg de moxifloxacino (en forma de hidrocloreto)
1 ml contiene 1,6 mg de moxifloxacino (en forma de hidrocloreto)

Excipiente: 250 ml de solución para perfusión contienen 34 mmol de sodio.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.
Solución transparente, amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Avalox 400 mg solución para perfusión está indicada para el tratamiento de:

- Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)
- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (cSSSI)

Moxifloxacino sólo debe utilizarse cuando no se considera apropiado el uso de otros agentes antibacterianos que son comúnmente recomendados para el tratamiento inicial de estas infecciones.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

400 mg de moxifloxacino, perfundido una vez al día.

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

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

Niños y adolescentes

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

Forma de administración

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

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al moxifloxacinó, a otras quinolonas o a alguno de los excipientes.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).
- Niños y adolescentes en fase de crecimiento.
- 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 moxifloxacinó. Por razones de seguridad medicamentosa, moxifloxacinó está contraindicado en pacientes con:

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

Moxifloxacinó no debe administrarse simultáneamente con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT (ver también sección 4.5).

Debido a que los datos clínicos son limitados, moxifloxacinó también está contraindicado en pacientes con alteración de la función hepática (Child Pugh C) y en pacientes con un aumento de transaminasas 5 veces por encima del límite superior de la normalidad.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

- El tratamiento con moxifloxacinó debe interrumpirse, en el caso de aparición de signos o síntomas que puedan asociarse con una arritmia cardíaca durante el tratamiento, con o sin hallazgos del ECG. Moxifloxacinó debe utilizarse con precaución en pacientes con cualquier condición que predisponga a arritmias cardíacas (por ejemplo, isquemia aguda de miocardio) ya que puede conllevar un aumento del riesgo de desarrollar arritmias ventriculares (incluyendo torsade de pointes) y parada cardíaca. Ver también secciones 4.3 y 4.5.

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

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

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

- La solución de moxifloxacino para perfusión es exclusivamente para uso intravenoso. Debe evitarse la administración intraarterial, ya que en ensayos preclínicos se ha demostrado una inflamación tisular periarterial después de la perfusión por esta vía.
- Se han descrito reacciones alérgicas y de hipersensibilidad, tras la primera administración de fluoroquinolonas, moxifloxacino incluido. Las reacciones anafilácticas pueden evolucionar a un shock que ponga en peligro la vida, incluso tras la primera administración. En estos casos se debe interrumpir la administración de moxifloxacino e instaurar un tratamiento adecuado (p. ej., tratamiento para el shock).
- Con moxifloxacino, se han notificado casos de hepatitis fulminante con posibilidad de conducir a una insuficiencia hepática (incluyendo casos mortales) (ver sección 4.8). Se debe advertir a los pacientes que consulten con su médico antes de continuar con el tratamiento, si aparecen signos o síntomas de hepatitis fulminante, como una rápida aparición de astenia asociada con ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática.
En caso de aparición de indicios de alteración hepática, deben realizarse pruebas/investigaciones de la función hepática.
- Con moxifloxacino, se han notificado casos de reacciones cutáneas bullosas, como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.8). Si se producen reacciones cutáneas o mucosas, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan inmediatamente en contacto con su médico antes de continuar el tratamiento.
- Se sabe que el tratamiento con quinolonas puede provocar convulsiones. Deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos del SNC que puedan predisponer a sufrir convulsiones o reducir el umbral de las mismas.
- Se ha notificado casos de diarrea asociada al uso de antibióticos (DAA) y colitis asociada al uso de antibióticos (CAA), incluyendo colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a *Clostridium difficile*, en asociación con el uso de antibióticos de amplio espectro moxifloxacino incluido y pueden variar en gravedad de diarrea leve a colitis mortal. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea intensa durante o después del uso de moxifloxacino. Si se sospecha o confirma DAA o CAA, se debe interrumpir el tratamiento con agentes antibacterianos, incluyendo moxifloxacino y se deben iniciar medidas terapéuticas adecuadas inmediatamente. Además se deben iniciar medidas de control de infecciones adecuadas para reducir el riesgo de transmisiones. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esta situación.
- Los pacientes de edad avanzada con alteración renal deben usar moxifloxacino con precaución si son incapaces de mantener una ingesta de líquidos adecuada, porque la deshidratación puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.
- Los pacientes con miastenia gravis deben usar moxifloxacino con precaución ya que los síntomas pueden exacerbarse.
- El tratamiento con quinolonas, moxifloxacino incluido, puede producir la inflamación y rotura de tendones, particularmente en pacientes de edad avanzada y en los tratados concomitantemente con corticoesteroides. Al primer signo de dolor o inflamación, los pacientes deben interrumpir el tratamiento con moxifloxacino y guardar reposo de la(s) extremidad(es) afectada(s).
- Los pacientes con historia familiar o con deficiencia real de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son propensos a reacciones hemolíticas al ser tratados con quinolonas. Por tanto, moxifloxacino debe utilizarse con precaución en estos pacientes.
- Si la visión aparece alterada o se experimenta cualquier efecto en los ojos debe consultarse a un oftalmólogo inmediatamente.
- Las quinolonas pueden causar reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. Sin embargo, en algunos estudios se ha demostrado que moxifloxacino tiene un riesgo menor para inducir fotosensibilidad. No obstante, se debe advertir a los pacientes para que eviten la exposición a radiaciones UV o a la luz solar intensa y/o de manera prolongada durante el tratamiento con moxifloxacino.
- No se ha establecido la eficacia clínica del moxifloxacino en el tratamiento de quemaduras graves, fascitis, abscesos mayores o infecciones del pie diabético con osteomielitis.
- Este medicamento contiene 787 mg (alrededor de 34 mmol) de sodio por dosis. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con una dieta baja en sodio.

- La terapia con moxifloxacinó puede interferir con el cultivo de *Mycobacterium* spp. por supresión del crecimiento micobacteriano produciendo resultados falso negativos.
- Moxifloxacinó no está recomendado para el tratamiento de las infecciones por MRSA. En caso de sospecha o confirmación de infección debido al MRSA, se debe iniciar el tratamiento con un agente antibacteriano adecuado (ver sección 5.1).

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 moxifloxacinó y otros fármacos que puedan prolongar el intervalo QTc. Este efecto puede conllevar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, especialmente torsade de pointes. Por consiguiente, moxifloxacinó está contraindicado en los pacientes tratados con estos fármacos (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)
- neurolépticos (p. ej. fenotiacinas, pimocida, sertindol, haloperidol, sultoprida)
- antidepresivos tricíclicos
- determinados fármacos antimicrobianos (esparfloxacinó, eritromicina IV, pentamidina, antipalúdicos - en especial halofantrina)
- determinados antihistamínicos (terfenadina, astemizol, mizolastina)
- fármacos de otros tipos (cisaprida, vincamina IV, bepridil, difemanilo).

Moxifloxacinó debe utilizarse con precaución en pacientes que toman medicación que puede reducir los niveles de potasio o medicación asociada con bradicardia clínicamente significativa.

Después de dosis repetidas en voluntarios sanos, moxifloxacinó aumentó la C_{max} de la digoxina en aproximadamente un 30%, sin afectar el AUC ni los niveles basales. No se requieren precauciones especiales para el uso simultáneo con digoxina.

En estudios con voluntarios diabéticos, la administración concomitante de moxifloxacinó 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 moxifloxacinó 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 moxifloxacinó 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 moxifloxacinó y: ranitidina, probenecid, anticonceptivos orales, suplementos del calcio, morfina administrada por vía parenteral, teofilina o itraconazol.

Estudios *in vitro* con 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 ninguna interacción clínicamente significativa con los alimentos, incluidos los productos lácteos.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha evaluado la seguridad de moxifloxacino en el embarazo humano. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para las personas. 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).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

A continuación, se detallan las reacciones adversas observadas en todos los ensayos clínicos con moxifloxacino 400 mg administrados por vía oral o intravenosa), clasificadas por frecuencias.

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

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras ≤ 1/10.000
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 hemática Prolongación del tiempo de protrombina/		Aumento del valor de protrombina / disminución del INR

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras ≤ 1/10.000
		aumento del INR		
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica (ver sección 4.4)	Anafilaxia, incluyendo de forma muy rara un choque que ponga en peligro la vida (ver sección 4.4) Edema alérgico / angioedema (incluyendo el edema laríngeo, que puede poner en peligro la vida, ver sección 4.4)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperlipidemia	Hiperglucemia Hiperuricemia	
Trastornos psiquiátricos		Reacciones de ansiedad Hiperactividad psicomotora/agitación	Labilidad emocional Depresión (en casos muy raros puede conducir a comportamientos autolesivos) Alucinaciones	Despersonalización Reacciones psicóticas (que puede conducir a comportamientos autolesivos)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareos	Parestesia y disestesia Alteraciones del gusto (incluyendo ageusia en casos muy raros) Confusión y desorientación Alteraciones del sueño (predominantemente insomnio) Temblores Vértigo Somnolencia	Hipoestesia Alteraciones del olfato (incluyendo anosmia) Sueños anormales 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	Hiperestesia
Trastornos oculares		Alteraciones visuales como diplopía y visión borrosa (especialmente en el curso de reacciones del SNC; ver sección 4.4)		
Trastornos del oído y laberinto			Acúfenos	
Trastornos del sistema cardiovascular	Prolongación de QT en pacientes con hipopotasemia (ver sección 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) Hipertensión	Arritmias inespecíficas Torsade de pointes (ver sección 4.4) Parada cardíaca (ver sección 4.4)

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras ≤ 1/10.000
		Vasodilatación	Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea (incluyendo las alteraciones asmáticas)		
Trastornos gastro-intestinales	Náuseas Vómitos Dolor gastrointestinal y abdominal Diarrea	Anorexia Estreñimiento Dispepsia Flatulencia Gastritis Aumento de amilasa	Disfagia Estomatitis Colitis asociada a antibióticos (incl. colitis pseudomembranosa, en casos muy raros asociada a complicaciones que ponen en peligro la vida, ver sección 4.4)	
Trastornos hepatobiliares	Aumento de transaminasas	Alteración hepática (incluido aumento de LDH) Aumento de bilirrubina Aumento de gamma-glutamyl-transferasa Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Ictericia Hepatitis (principalmente colestática)	Hepatitis fulminante con posible insuficiencia hepática que pone en peligro la vida (incluyendo casos mortales, ver sección 4.4.)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Exantema Urticaria Piel seca		Reacciones cutáneas ampollosas del tipo del síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica tóxica (con posible peligro para la vida, ver sección 4.4)
Trastornos músculo-esqueléticos, de tejido conectivo y óseos		Artralgia Mialgia	Tendinitis (ver sección 4.4) Calambres musculares Espasmos musculares	Rotura tendinosa (ver sección 4.4) Artritis Rigidez muscular Exacerbación de los síntomas de la miastenia gravis (ver sección 4.4)
Trastorno renales y urinarios		Deshidratación	Insuficiencia renal (incluido el aumento del BUN y la creatinina) Insuficiencia renal (ver sección 4.4)	

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras ≤ 1/10.000
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	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	Edema	

Los siguientes efectos adversos son más frecuentes en el subgrupo de pacientes con el tratamiento i.v. 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 con riesgo de muerte, 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: pérdida transitoria de visión, hipernatremia, hipercalcemia, hemólisis, rabdomiólisis y reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No se recomiendan medidas específicas contra una sobredosis accidental, debiéndose iniciar tratamiento sintomático general. La administración concomitante de carbón activado con una dosis oral o intravenosa de 400 mg de moxifloxacino reduce la disponibilidad sistémica del producto en más del 80% o 20%, respectivamente. En caso de sobredosis oral, el uso de carbón activado en las fases iniciales de la absorción puede ser útil para prevenir una exposición sistémica excesiva al moxifloxacino.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Quinolonas antibacterianas, fluoroquinolonas (Código ATC: J01MA14)

Mecanismo de acción

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

PK/PD

Las fluoroquinolonas presentan una actividad bactericida dependiente de la concentración. Los estudios de farmacodinamia de las fluoroquinolonas en modelos animales de infección y en ensayos clínicos en humanos indican que el principal determinante de eficacia es la relación AUC₂₄/CML.

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 eflujo, impermeabilidad y la protección de la ADN girasa mediada por proteínas. Cabe esperar resistencia cruzada entre moxifloxacino y otras fluoroquinolonas. La actividad de moxifloxacino no se ve afectada por mecanismos de resistencia que son específicos de otros agentes antibacterianos de otras clases.

Puntos de corte

Puntos de corte clínicos de CMI establecidos por EUCAST para moxifloxacino (a fecha de 31.01.2006)

Organismo	Sensible	Resistente
<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0,5$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>Streptococcus</i> Grupos A, B, C, G	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l
<i>H. influenzae</i> y <i>M. catarrhalis</i>	$\leq 0,5$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l
Punto de corte no relacionado con la especie*	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l
*Los puntos de corte no relacionados con las especie 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 (anaerobios Gram negativos).		

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> * ⁺ <i>Streptococcus agalactiae</i> (Grupo B) <i>Streptococcus millerigroup</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> y <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Grupo A)
<u>Microorganismos aerobios gramnegativos</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<u>Microorganismos anaerobios</u> <i>Prevotella spp.</i> *
<u>Otros microorganismos</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Especies en las que la resistencia adquirida puede suponer un problema
<u>Microorganismos aerobios grampositivos</u> <i>Enterococcus faecalis</i> *
<u>Microorganismos aerobios gramnegativos</u> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Microorganismos anaerobios</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
Microorganismos inherentemente resistentes
<u>Microorganismos aerobios gramnegativos</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* La actividad se ha demostrado de forma satisfactoria en estudios clínicos. + <i>S. aureus</i> resistente a meticilina tiene una probabilidad de resistencia a las fluoroquinolonas elevada. Se ha notificado una tasa de resistencia de moxifloxacino > 50% para <i>S. aureus</i> resistente a meticilina. # Las cepas productoras de ESBL también suelen ser resistentes a fluoroquinolonas

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad

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

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

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

Distribución

El moxifloxacin se distribuye rápidamente a los espacios extravasculares. 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. Moxifloxacin 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).

Metabolismo

Moxifloxacin 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

Moxifloxacin 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 moxifloxacin con ranitidina o probenecid no alteró el aclaramiento renal del fármaco original.

Las propiedades farmacocinéticas de moxifloxacin no difieren de manera significativa en pacientes con insuficiencia renal (incluyendo un aclaramiento de creatinina >20 ml/min/1,73m²). 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/1,73m²).

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 moxifloxacin en pacientes con función hepática alterada es insuficiente.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios convencionales a dosis repetidas moxifloxacin 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 moxifloxacin 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 electrocardiograma 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

Cloruro de sodio
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Las siguientes soluciones son incompatibles con moxifloxacino solución para perfusión:

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

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

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto los mencionados en el epígrafe 6.6.

6.3 Periodo de validez

Bolsa de poliolefina: 3 años

Frasco de vidrio: 5 años

Utilizar inmediatamente tras la primera apertura.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No refrigerar ni congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Bolsas de poliolefina con boca de polipropileno sellada en envoltura de lámina de aluminio. Las bolsas de 250 ml se encuentran disponibles en envases de 5 y 12 bolsas.

Frasco de vidrio (tipo 2) con un tapón de goma de clorobutilo como cierre. El frasco de vidrio de 250 ml se presenta en envases de 1 y 5 frascos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

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

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

Agua para preparaciones inyectables, cloruro de sodio 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.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<{teléfono}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

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

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

FRASCO DE VIDRIO - CARTONAJE PARA ENVASE UNITARIO Y ETIQUETA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Avalox y nombres asociados (véase el Anexo I) 400 mg / 250 ml solución para perfusión
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]
Moxifloxacino

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 frasco de 250 ml contiene 400 mg de moxifloxacino (en forma de hidrocloreto)
1 ml contiene 1,6 mg de moxifloxacino en forma de hidrocloreto

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene cloruro de sodio, ácido clorhídrico (para ajuste del pH), hidróxido de sodio (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables
Contenido en sodio: 34 mmol/ 250 ml

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 frasco con 250 ml de solución para perfusión
Componente de un envase múltiple

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa
Perfusión a una velocidad de flujo constante durante 60 minutos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Utilizar inmediatamente tras la apertura del envase y/o disolución

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No refrigerar o congelar

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Desechar la solución no utilizada

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Justificación para la no inclusión de Braille aceptada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

FRASCO DE VIDRIO : CAJA DE CARTÓN PARA COMPONENTE DE ENVASE MÚLTIPLE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Avalox y nombres asociados (véase el Anexo I) 400 mg / 250 ml solución para perfusión
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]
Moxifloxacino

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 frasco de 250 ml contiene 400 mg de moxifloxacino (en forma de hidrocloreto)
1 ml contiene 1,6 mg de moxifloxacino en forma de hidrocloreto

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene cloruro de sodio, ácido clorhídrico (para ajuste del pH), hidróxido de sodio (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables
Contenido en sodio: 34 mmol/ 250 ml

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5 frascos con 250 ml de solución para perfusión
Envase múltiple

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa
Perfusión a una velocidad de flujo constante durante 60 minutos
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Para un solo uso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Utilizar inmediatamente tras abrir el envase y/o disolución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

No refrigerar o congelar

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Desechar la solución no utilizada

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Justificación para la no inclusión de Braille aceptada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

BOLSA Y FUNDA DE LA BOLSA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Avalox y nombres asociados (véase el Anexo I) 400 mg / 250 ml solución para perfusión
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]
Moxifloxacino

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un frasco de 250 ml contiene 400 mg de moxifloxacino (en forma de hidrócloruro)
1 ml contiene 1,6 mg de moxifloxacino en forma de hidrócloruro

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene cloruro de sodio, ácido clorhídrico (para ajuste del pH), hidróxido de sodio (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables
Contenido en sodio: 34 mmol/ 250 ml

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 bolsa con 250 ml de solución para perfusión

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa
Perfusión a una velocidad de flujo constante durante 60 minutos
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Utilizar inmediatamente tras la apertura del envase y/o disolución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

No refrigerar o congelar

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Desechar la solución no utilizada.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Justificación para la no inclusión de Braille aceptada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

BOLSA - CARTONAJE PARA LA FUNDA DE LA BOLSA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Avalox y nombres asociados (véase el Anexo I) 400 mg / 250 ml solución para perfusión
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]
Moxifloxacino

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 bolsa de 250 ml contiene 400 mg de moxifloxacino (en forma de hidrocloreto)
1 ml contiene 1,6 mg de moxifloxacino en forma de hidrocloreto

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene cloruro de sodio, ácido clorhídrico (para ajuste del pH), hidróxido de sodio (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables.
Contenido en sodio: 34 mmol / 250 ml

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5 bolsas con 250 ml de solución para perfusión
12 bolsas con 250 ml de solución para perfusión

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa
Perfusión a una velocidad de flujo constante durante 60 minutos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Para un solo uso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Utilizar inmediatamente tras la apertura del envase y/o disolución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

No refrigerar o congelar

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Desechar la solución no utilizada

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Justificación para la no inclusión de Braille aceptada

PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACION PARA EL USUARIO

Avalox y nombres asociados (véase el Anexo I) 400 mg/ 250 ml solución para perfusión

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Principio activo: Moxifloxacino

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- No reutilice este medicamento sin prescripción médica, incluso si quiere tratar una enfermedad similar.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

[Para completar a nivel nacional]

Contenido del prospecto:

1. Qué es Avalox y para qué se utiliza
2. Antes de usar Avalox
3. Cómo usar Avalox
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Avalox
6. Información adicional

1. QUÉ ES AVALOX Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Avalox contiene moxifloxacino como principio activo que pertenece al grupo de antibióticos denominados fluoroquinolonas. Avalox actúa eliminando bacterias que causan infecciones, siempre y cuando dichas bacterias sean sensibles a moxifloxacino.

Avalox está indicado en adultos para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas:

- Infección del pulmón (neumonía) adquirida en la comunidad.
- Infecciones de piel y tejidos blandos

2. ANTES DE RECIBIR AVALOX

Consulte con su médico si no está seguro de pertenecer a uno de los grupos de pacientes descritos a continuación.

No debe usar Avalox

- Si es alérgico (hipersensible) al principio activo moxifloxacino o a otras quinolonas o a cualquiera de los demás componentes de Avalox (ver sección 6 *Información adicional*).
- Si está embarazada o en período de lactancia.
- Si es un niño o un adolescente en edad de crecimiento.
- Si tiene antecedentes de alteraciones o lesiones de los tendones, relacionadas con el tratamiento con antibióticos quinolónicos (ver los secciones *Tenga especial cuidado...* y 4. *Posibles efectos adversos*).

- Si padece alguna enfermedad hereditaria o ha sufrido alguna enfermedad relacionada a ciertas alteraciones del electrocardiograma (ECG, registro eléctrico del corazón).
- Si padece desequilibrios de sales en sangre, especialmente niveles bajos de potasio en sangre (hipopotasemia) que actualmente no están compensados con tratamiento.
- Si tiene un ritmo cardiaco muy bajo, (bradicardia).
- Si tiene un corazón débil (insuficiencia cardiaca).
- Si tiene antecedentes de alteraciones del ritmo cardiaco (arritmias).
- Si está tomando otras medicaciones que produzcan ciertas trastornos en el ECG (ver sección “*Toma de otros medicamentos*”).
- Si padece una enfermedad de hígado grave o los niveles de las enzimas del hígado (transaminasas) son 5 veces por encima del límite superior de la normalidad.

Tenga especial cuidado con Avalox

Antes de usar Avalox por primera vez

- Avalox puede temporalmente modificar su ECG de corazón, lo que muy raramente puede conllevar a alteraciones del ritmo cardiaco con riesgo de muerte. Si usted es una mujer, o si usted es de edad avanzada puede ser más sensible a los cambios en el ECG. Si el suministro de sangre al músculo cardiaco está dañado, consúlteselo a su médico antes de que le administren Avalox, porque esto puede aumentar el riesgo de alteraciones del ritmo cardiaco.
- Si actualmente está tomando cualquier medicación que dé lugar a un descenso de los niveles de potasio en sangre, consulte con su médico antes de tomar Avalox porque esto puede aumentar el riesgo de alteraciones del ritmo cardiaco..
- Si experimenta palpitaciones o los latidos del corazón son irregulares durante el periodo de tratamiento, debe dejar de tomar Avalox e informar inmediatamente a su médico.
- Si sufre crisis epilépticas u otra afección que le pueda provocar convulsiones, comuníquese a su médico antes de tomar Avalox.
- Si usted padece de miastenia gravis, el uso de Avalox puede empeorar los síntomas de su enfermedad. Si usted piensa que está afectado consulte inmediatamente a su médico.
- Si usted o algún miembro de su familia padece deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (enfermedad hereditaria rara), informe a su médico, que le indicará si Avalox es adecuado para usted.

Durante el tratamiento con Avalox

- El riesgo de alteraciones en su corazón puede incrementarse con el aumento de la dosis y la velocidad de perfusión a sus venas.
- Avalox sólo debe administrarse por vía intravenosa (en vena) y no debe inyectarse en arterias.
- En raras ocasiones, puede sufrir una reacción alérgica súbita grave (reacción o choque anafiláctico) incluso con la primera dosis, con síntomas que pueden incluir opresión en el pecho, sensación de mareo, sensación de malestar o desmayo, o sentir vértigo al estar de pie. Si esto ocurre, el tratamiento con Avalox solución para perfusión debe interrumpirse inmediatamente.
- Avalox puede causar una inflamación rápida y grave del hígado, la cual puede conllevar a una insuficiencia hepática que ponga en peligro su vida (incluyendo casos mortales, ver sección 4 *Posibles efectos adversos*). Por favor, consulte con su médico antes de continuar el tratamiento si de repente tiene una sensación de malestar o nota que el blanco de los ojos adquiere una coloración amarillenta, orina oscura, picor de la piel, tendencia al sangrado o alteraciones de los pensamientos o insomnio.
- Si usted desarrolla una reacción cutánea, ampollas y/o descamación de la piel (ver sección 4. *Posibles efectos adversos*) consulte inmediatamente a su médico antes de continuar el tratamiento.
- Puede desarrollar diarreas durante o después de la toma de antibióticos, incluido Avalox. Si la diarrea es grave o persistente, o si aprecia sangre o mucosidad en las heces, interrumpa inmediatamente la toma de Avalox y consulte con su médico. En estas situaciones, no debe tomar medicamentos que interrumpan o ralenticen el movimiento intestinal.
- Si usted es de edad avanzada y padece problemas de riñón, tenga cuidado en que la ingesta de líquidos sea suficiente, ya que la deshidratación puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.

- En ocasiones, Avalox puede causar dolor e inflamación de los tendones, especialmente en personas de edad avanzada o que están siendo tratados con corticosteroides. Al primer signo de dolor o inflamación, interrumpa inmediatamente la toma de Avalox, guarde reposo la extremidad afectada y consulte inmediatamente con su médico.
- Si su visión empeora o si tiene cualquier otra alteración de los ojos durante el tratamiento con Avalox, consulte inmediatamente con el oculista.
- Los antibióticos quinolónicos pueden aumentar la sensibilidad de la piel a la luz solar o UV. Debe evitar la exposición prolongada a la luz solar o luz solar directa y no debe utilizar camas solares o cualquier tipo de lámpara UV durante la administración de Avalox.
- Se dispone de experiencia limitada respecto al uso de Avalox intravenoso/ oral secuencial en el tratamiento de infecciones del pulmón (neumonía) adquiridas fuera del hospital.
- No se ha establecido la eficacia de Avalox en el tratamiento de quemaduras graves, infecciones de tejidos profundos, úlceras purulentas significativas (abscesos) e infecciones de pie diabético con osteomielitis (infecciones de la médula ósea).

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos además de Avalox, incluso los adquiridos sin receta médica.

Con Avalox debe tener en cuenta lo siguiente:

- Si está tomando Avalox y otros medicamentos que afecten al corazón, existe un riesgo mayor de que se produzcan alteraciones del ritmo cardíaco. Por ello no debe tomar al mismo tiempo Avalox con los siguientes fármacos: medicamentos que pertenecen a la clase de antiarrítmicos (p. ej., quinidina, hidroquinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), neurolépticos (p. ej., fenotiacinas, pimocida, sertindol, haloperidol, sultoprida), antidepresivos tricíclicos, algunos antimicrobianos (p. ej., esparfloxacino, eritromicina administrada por vía intravenosa, pentamidina, antipalúdicos, en particular, halofantrina), algunos antihistamínicos (terfenadina, astemizol, mizolastina) y otros fármacos (p. ej., cisaprida, vincamina intravenosa, bepridil y difemanilo).
- Se requiere especial atención si está tomando otros medicamentos que puedan disminuir los niveles de potasio en sangre o disminuir el pulso ya que éstos también pueden aumentar el riesgo de alteraciones del ritmo cardíaco mientras esté tomando Avalox.
- Si actualmente está tomando anticoagulantes orales (p.ej., warfarina), puede que su médico necesite controlar el tiempo de coagulación de su sangre.

Uso de Avalox con los alimentos y bebidas

El efecto de Avalox no se ve alterado por los alimentos, incluidos los productos lácteos.

Embarazo y lactancia

No utilice Avalox durante su embarazo o si se encuentra en periodo de lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Avalox puede causar mareos o vértigo o usted puede desmayarse por un momento. En caso de padecer estos síntomas, no conduzca vehículos ni manipule maquinaria.

Información importante sobre algunos de los componentes de Avalox Este medicamento contiene 787 mg (aproximadamente 34 mmol) de sodio por dosis. Si debe seguir una dieta pobre en sal, informe inmediatamente a su médico.

3. CÓMO ADMINISTRAR AVALOX

Avalox siempre le será administrado por un médico o profesional sanitario.

La dosis normal en adultos es de un frasco **bolsa**, una vez al día.

Avalox es de uso intravenoso. Su médico debe asegurarse de que la perfusión se administra a un flujo constante durante 60 minutos.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada, en pacientes con un bajo peso corporal ni en pacientes con problemas de riñón.

Su médico decidirá la duración del tratamiento con Avalox. En algunos casos, su médico puede iniciar el tratamiento con Avalox solución para perfusión y posteriormente continuar con el tratamiento con Avalox comprimidos.

La duración del tratamiento depende del tipo de infección y de la manera en que responda al tratamiento, pero las duraciones recomendadas de uso son las siguientes:

- Infecciones pulmonares (neumonías) adquiridas en la comunidad: 7 - 14 días

La mayor parte de los pacientes con neumonía cambian a tratamiento oral con Avalox comprimidos a los 4 días.

- Infecciones de la piel y tejidos blandos: 7 – 21 días

En los pacientes con infecciones graves de piel y tejidos blandos, la duración media del tratamiento intravenoso es de alrededor de 6 días y la duración global media del tratamiento (perfusión seguida de comprimidos) de 13 días.

Es importante que tome el tratamiento completo, incluso si empieza a sentirse mejor al cabo de unos días. Si interrumpe el tratamiento demasiado pronto, es posible que la infección no esté completamente curada, la infección puede volver o su estado puede empeorar y también puede originar una resistencia bacteriana al antibiótico.

No se debe exceder de la dosis y duración recomendada de tratamiento (ver sección 2 *Antes de tomar Avalox* ..., *Tenga especial cuidado* ...).

Si recibe una dosis superior a la prescrita de Avalox

Si le preocupa la posibilidad de haber recibido demasiada cantidad de Octregra, consulte inmediatamente con su médico.

Si omitió una inyección de Avalox

Si le preocupa la posibilidad de haber omitido una dosis de Avalox, consulte inmediatamente con su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Avalox

Si interrumpe demasiado pronto la toma de este medicamento, puede que su infección no esté completamente curada. Consulte con su médico si pretende abandonar el tratamiento con Avalox solución para perfusión o Avalox comprimidos antes de finalizar el tratamiento completo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Avalox puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Durante el tratamiento con Avalox, se han observado los siguientes efectos adversos. La frecuencia de los posibles efectos adversos listados a continuación se ha definido utilizando la convención siguiente:

Muy frecuente: afectan a más de 1 de cada 10 usuarios

Frecuente: afectan de 1 a 10 usuarios de cada 100

Poco frecuente: afectan de 1 a 10 usuarios de cada 1000

Raro: afectan de 1 a 10 usuarios de cada 10.000
Muy raro: afectan a menos de 1 usuario de cada 10.000
Desconocidos: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Infecciones

Frecuente: Infecciones causadas por bacterias resistentes u hongos, p. ej., infecciones orales y vaginales causadas por Candida

Sangre y sistema linfático

Poco frecuente: Recuento bajo de glóbulos rojos, recuento bajo de glóbulos blancos, niveles bajos de determinados glóbulos blancos (neutrófilos), descenso o incremento de determinadas células sanguíneas necesarias para la coagulación de la sangre, aumento de determinados glóbulos blancos (eosinófilos), descenso de la coagulación sanguínea
Muy raro: Aumento de la coagulación sanguínea

Reacciones alérgicas

Poco frecuente: Reacciones alérgicas
Raro: Reacción alérgica grave, súbita y generalizada, que incluye muy raramente choque que ponga en peligro su vida (p. ej., dificultad para respirar, descenso de la presión arterial, pulso acelerado), hinchazón (incl. posible hinchazón de las vías respiratorias que pongan en peligro su vida)

Cambios en las pruebas analíticas

Poco frecuente: Aumento de los lípidos en sangre (grasas)
Raro: Aumento de la glucosa en sangre, aumento del ácido úrico en sangre

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuente: Ansiedad, inquietud/agitación
Raro: Inestabilidad emocional, depresión (en casos muy raros conduce a la autolesión), alucinaciones
Muy raro: Sentimiento de pérdida de personalidad (no siendo uno mismo), demencia (posiblemente conduce a la autolesión)

Sistema nervioso

Frecuente: Dolor de cabeza, mareo
Poco frecuente: Sensación de hormigueo (de alfileres y agujas) y/o entumecimiento, alteración del gusto (en casos muy raros, pérdida del gusto), confusión y desorientación, trastornos del sueño (predominantemente insomnio), temblores, sensación de vértigo (de que todo gira y de caerse), somnolencia
Raro: Trastornos de la sensación cutánea, alteraciones del olfato (incluso pérdida del olfato), sueños anormales, trastornos del equilibrio y falta de coordinación (debido al mareo), convulsiones, trastornos de la concentración, alteración del habla, pérdida total o parcial de la memoria
Muy raro: Aumento de la sensibilidad de la piel

Ojos

Poco frecuente: Trastornos de la vista, incluso visión doble y borrosa

Oídos

Raro: Zumbidos / ruidos en los oídos

Sistema cardiovascular

- Frecuente: Alteración marcada de la actividad eléctrica del corazón (ECG), en pacientes con bajos niveles de potasio en sangre
- Poco frecuente: Alteración marcada de la actividad eléctrica del corazón (ECG), palpitaciones, frecuencia cardíaca irregular y rápida, alteraciones graves del ritmo cardíaco, angina de pecho, rubor
- Raro: Frecuencia cardíaca anormalmente rápida, desmayos, hipertensión, hipotensión
- Muy raro: Alteraciones inespecíficas del ritmo cardíaco, frecuencia cardíaca irregular (Torsade de Pointes), parada cardíaca (ver sección 2 *Antes de tomar Avalox ...*)

Sistema respiratorio

- Poco frecuente: Dificultad respiratoria, incluidos estados asmáticos

Sistema gastrointestinal

- Frecuente: Náuseas, vómitos, dolor de abdomen y estómago, diarrea
- Poco frecuente: Pérdida de apetito, flatulencias y estreñimiento, malestar gástrico (indigestión/acidez), inflamación de estómago, aumento de una determinada enzima digestiva en la sangre (amilasa)
- Raro: Dificultad al tragar, inflamación de la boca, diarrea grave con sangre y/o mucosidad (colitis asociada a antibióticos incluso colitis pseudomembranosa) que, en circunstancias muy raras, puede generar complicaciones potencialmente mortales

Hígado

- Frecuente: Aumento de determinadas enzimas hepáticas en sangre (transaminasas)
- Poco frecuente: Alteración de la función hepática (incluido aumento de una enzima hepática en sangre (LDH)), aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de una enzima hepática en sangre (gammaglutamiltransferasa y/o fosfatasa alcalina)
- Raro: Ictericia (coloración amarillenta del blanco de los ojos o de la piel), inflamación del hígado
- Muy raro: Inflamación fulminante del hígado con peligro para su vida por insuficiencia hepática (incluyendo casos mortales)

Piel

- Poco frecuente: Picor, erupción, urticaria, piel seca.
- Muy raro: Alteraciones de la piel y mucosas (vesículas dolorosas en boca /nariz o en pene/ vagina), con posible riesgo para su vida (Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica)

Sistema musculoesquelético

- Poco frecuente: Dolor articular y muscular
- Raro: Dolor e inflamación de tendones (tendinitis), calambres musculares, contracturas musculares
- Muy raro: Rotura de tendones, inflamación de articulaciones, rigidez muscular, empeoramiento de los síntomas de miastenia gravis

Riñones

- Poco frecuente: Deshidratación.
- Raro: Alteraciones en el riñón (incluido aumento de los resultados en las pruebas de laboratorio para el riñón, como urea y creatinina), insuficiencia renal.

Efectos adversos generales

- Poco frecuente: Malestar (principalmente debilidad o cansancio), dolores de espalda, extremidades, pelvis y tórax, sudoración
- Raro: Hinchazón (de manos, pies, tobillos, labios, boca y garganta)

Lugar de la perfusión

- Frecuente: Dolor o inflamación en el lugar de la inyección
- Poco frecuente: Inflamación de una vena

Los siguientes síntomas se han observado con más frecuencia en pacientes tratados por vía intravenosa:

Frecuente: Aumento de enzimas hepáticas especiales en sangre (gamma-glutamyl transferasa)

Poco frecuente: Aceleración anormal de la frecuencia cardíaca, presión arterial baja, hinchazón (de manos, pies, tobillos, labios, boca, garganta), diarrea grave con sangre y/o moco (colitis asociada a antibióticos), que en circunstancias muy raras pueden evolucionar a complicaciones potencialmente mortales, provocar convulsiones, alucinaciones, trastornos renales (incl. aumento de los resultados de las pruebas analíticas especiales de riñones, como urea y creatinina), insuficiencia renal.

Además, se han producido casos muy raros de los siguientes efectos adversos, descritos después del tratamiento con otros antibióticos quinolónicos y que, posiblemente, también se pueden producir durante el tratamiento con Avalox: pérdida transitoria de la visión, aumento de los niveles de sodio y calcio en sangre, aumento de la degradación de glóbulos rojos y aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar o UV.

Si aprecia que padece algún efecto adverso, y especialmente percibe que cualquiera de los efectos adversos empeora o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico antes de tomar la siguiente dosis.

5. CONSERVACIÓN DE AVALOX

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Avalox solución para perfusión después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco **bolsa** y en el embalaje exterior.

No refrigerar ni congelar.

Utilizar inmediatamente tras la primera apertura y/o dilución.

Este producto es de un solo uso. Debe desecharse cualquier solución no utilizada.

A temperaturas de nevera, puede producirse precipitación, que se redisolverá a temperatura ambiente.

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

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Avalox

- El principio activo es moxifloxacino. Cada frasco **bolsa** contiene 400 mg de moxifloxacino (en forma de hidrocloreto). 1 ml contiene 1,6 mg de moxifloxacino (en forma de hidrocloreto).
- Los demás componentes son cloruro de sodio, ácido clorhídrico (para el ajuste del pH), hidróxido de sodio (para el ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Avalox y contenido del envase

Avalox es una solución amarilla transparente.

Avalox se envasa en cajas de cartón que contienen un frasco de vidrio de 250 ml con un tapón de goma de clorobutilo. Envases de 1 y 5 frascos.

Avalox se envasa en cajas de cartón conteniendo bolsas de poliolefina de 250 ml con boca de polipropileno sellado con una envoltura de lámina de aluminio. Envases de 5 y 12 bolsas.

No se comercializan todos los tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

[Para completar a nivel nacional]

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

Austria:	Avelox
Bélgica:	Avelox
Chipre:	Avelox
República Checa:	Avelox
Dinamarca:	Avelox
Estonia:	Avelox
Finlandia:	Avelox
Francia	Izilox
Alemania:	Avalox
Grecia:	Avelox
Hungría:	Avelox
Irlanda:	Avelox
Italia	Avalox
Letonia:	Avelox
Lituania:	Avelox
Luxemburgo:	Avelox
Malta:	Avelox
Países Bajos:	Avelox
Polonia:	Avelox
Portugal:	Avelox
Eslovaquia:	Avelox
Eslovenia:	Avelox
España	Muzolil
Suecia:	Avelox
Reino Unido	Avelox

Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.

[Para completar a nivel nacional]

La siguiente información está destinada únicamente a profesionales médicos o sanitarios:

Avalox puede administrarse por sonda en T conjuntamente 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).

Avalox no debe co-infundirse con otros fármacos.

Las siguientes soluciones son incompatibles con Avalox:

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

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