

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**

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
AT - Austria	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Alemania	Octegra 400 mg - Filmdabletten	400 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
BE - Bélgica	THERABEL PHARMA S.A. Rue Egide Van Ophem 108 1180 BRUXELLES Bélgica	PROFLOX 400 MG	400 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
DE - Alemania	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Alemania	Octegra 400 mg Filmdabletten	400 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
EL - Grecia	ELPEN A.E. Pharmaceutical Industry 95 Marathonos Av. 190 09 Pikermi- Attica- Athens Grecia	Octegra	400 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
ES - España	Procter and Gamble Pharmaceuticals Iberia, SL WTC Almeda park, edificio 1, 2º planta Cornellá de Llobregat – Barcelona España	OCTEGRA 400 mg comprimidos recubiertos con película	400 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
FR - Francia	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Alemania	OCTEGRA 400 mg, comprimé pelliculé	400 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
IT - Italia	Innova Pharma S.p.A. Via M. Civitali, 1 20148 Milano Italia	OCTEGRA	400 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
LU- Luxemburgo	Therabel Pharma 110 Rue Egide Van Ochem B 1180 Bruxelles Bélgica	Proflox	400 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

NL – Países Bajos	Bayer Healthcare AG 51368 Leverkusen Alemania	Octegra 400 mg tabletten	400 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
PT - Portugal	Bialfar - Produtos Farmacêuticos, Proflox S.A. À Av. da Siderurgia Nacional P.O. Box 56 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal		400 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y DEL PROSPECTO PRESENTADAS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

Introducción

Octegra en comprimidos recubiertos con película contiene 400 mg de moxifloxacino en forma de clorhidrato. Está autorizado para el tratamiento de las infecciones bacterianas siguientes, si están producidas por bacterias sensibles al moxifloxacino:

- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica
- Neumonía extrahospitalaria, excepto los casos graves
- Sinusitis bacteriana aguda (diagnosticada correctamente).

Los comprimidos han de tomarse por vía oral, una vez al día durante un máximo de 10 días, dependiendo de la indicación. En los ensayos clínicos, los comprimidos se han estudiado durante hasta 14 días de tratamiento. Octegra fue aprobado inicialmente en junio de 1999.

Este procedimiento es una remisión que sigue a un procedimiento de reconocimiento mutuo en relación con la mencionada solicitud de variación para Octegra, comprimidos recubiertos con película, que se presentó en Alemania como Estado miembro de referencia (EMR) y en los Estados miembros concernidos (EMC), AT, BE, EL, ES, FR, IT, LU, NL y PT, el 5 de diciembre de 2006. Este procedimiento de variación presentado por reconocimiento mutuo se inició el 7 de diciembre de 2006.

La solicitud de variación por PRM DE/H/156/01/II/34 se refería a una ampliación de la indicación para incluir el tratamiento de las formas leves a moderadas de la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), es decir, infecciones del aparato genital superior, incluidas la salpingitis y la endometritis.

Durante el procedimiento de variación por reconocimiento mutuo se plantearon algunas objeciones y cuestiones relativas a la eficacia y la seguridad de Octegra en la indicación propuesta. A la vista de esas cuestiones, durante el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo, Bélgica consideró que no se había demostrado una relación favorable entre beneficio y riesgo y que tendrían que haberse presentado datos más sólidos para poder conceder la indicación solicitada.

Al no resolverse esas cuestiones durante el procedimiento de variación, Bélgica notificó al CHMP, el 19 de octubre de 2007, una solicitud formal de arbitraje, de conformidad con el apartado 12 del artículo 6 del Reglamento CE nº 1084/2003 de la Comisión.

Las principales cuestiones no resueltas identificadas por Bélgica en cuanto a la eficacia se referían a la aparición de cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes al moxifloxacino y a la viabilidad del tratamiento con la indicación propuesta en la práctica clínica. En cuanto a la seguridad, las cuestiones se referían a la mayor duración del tratamiento, al riesgo de efectos sobre el cartílago en los pacientes jóvenes y al riesgo de prolongación del intervalo QT.

El procedimiento de remisión se inició el 15 de noviembre de 2007 con la aprobación de una lista de preguntas del CHMP que habrían de contestar los titulares de la autorización de comercialización.

Eficacia

Durante la variación que precedió a esta remisión se puso de manifiesto que debía evitarse el tratamiento empírico de la EIP con moxifloxacino dado el elevado porcentaje de cepas de *N. gonorrhoeae* que son resistentes al moxifloxacino y otras quinolonas. Sin embargo, se planteó que esto podría no ser compatible con la práctica clínica.

La revisión de las directrices y los datos de eficacia clínica existentes mostró que el moxifloxacino puede usarse para tratar la EIP en monoterapia únicamente después de tener los resultados de las pruebas microbiológicas. En la práctica clínica, estos supuestos normalmente se limitan a los casos en los que no es posible la combinación con un fármaco aprobado con actividad frente a *N. gonorrhoeae* resistente a las fluoroquinolonas o para aquellos otros de fracaso terapéutico con un tratamiento distinto.

El CHMP consideró que, dada la aparición de cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a las fluoroquinolonas, el moxifloxacino no debe usarse como monoterapia empírica de la EIP leve a moderada, salvo que pueda descartarse la resistencia al moxifloxacino. En la práctica clínica, esto supondría que el moxifloxacino debe emplearse combinado con un fármaco aprobado activo frente a *N. gonorrhoeae* resistente a las fluoroquinolonas (p. ej., una cefalosporina) como tratamiento empírico de la EIP, salvo que pueda descartarse la presencia de *N. gonorrhoeae* resistente al moxifloxacino.

Para cubrir todos los agentes etiológicos de la EIP, debe administrarse de forma empírica una combinación con otro grupo de antibióticos como las cefalosporinas (p. ej., ceftriaxona, 250 mg por vía intramuscular (IM) en una sola dosis), lo que sería parecido a otras pautas terapéuticas recomendadas que se administran en combinación.

Aunque es bien sabido que la monoterapia mejora el cumplimiento terapéutico, este ejemplo de tratamiento combinado no reduciría el cumplimiento, ya que la cefalosporina propuesta se administraría una sola vez durante la consulta y sólo sería necesario continuar con el moxifloxacino por vía oral. Aunque se admite que alrededor del 95% de las mujeres con EIP podrían recibir tratamiento excesivo con esta combinación, de este modo se compensa el posible riesgo de dejar sin tratamiento a cerca del 5% de una población en su mayoría muy joven que podría presentar secuelas graves a largo plazo.

Seguridad

En este procedimiento de remisión, el CHMP se centró en el riesgo de una mayor frecuencia de prolongación del QT en las mujeres, dada la duración de la pauta de tratamiento en la EIP (14 días frente a 5-10 días); en el riesgo de administrar al mismo tiempo otras sustancias que actúen sobre el QT, y en los posibles efectos adversos sobre el cartílago en la población tratada.

La prolongación del QT es un efecto adverso conocido del moxifloxacino. Los datos disponibles no mostraron pruebas de que la morbilidad cardíaca se incrementa con el moxifloxacino oral en comparación con otro tratamiento antibiótico, especialmente en una población de mujeres jóvenes, si bien la prolongación del intervalo QT y la taquicardia ventricular en entorchado fueron más frecuentes en las mujeres que en los varones en otros ensayos. Las pacientes con EIP suelen ser mujeres jóvenes con pocas enfermedades de base y que apenas reciben medicamentos concomitantes. El análisis de la incidencia de acontecimientos adversos cardíacos no mostró ningún subgrupo especial de pacientes con EIP para los que el moxifloxacino presentara un riesgo mayor que los tratamientos de comparación.

El CHMP consideró que, en general, las mujeres tratadas por EIP durante hasta 14 días no presentan un riesgo de acontecimientos adversos cardíacos mayor que con los tratamientos más breves para las demás indicaciones.

En cuanto a los acontecimientos adversos cardíacos en general, no se observaron diferencias entre los tratamientos con moxifloxacino breves (hasta 5 días) y más prolongados (hasta 15 días). Además, el riesgo de prolongación del QT se describe con detalle en la ficha técnica y será vigilado debidamente por el titular de la autorización de comercialización después de la comercialización.

Sin embargo, el CHMP consideró que el titular de la autorización de comercialización debería abordar la prolongación del QT en la EIP en futuros informes periódicos de seguridad. El titular de la autorización de comercialización se comprometió a vigilar este acontecimiento adverso en los próximos IPS y a presentar un plan de gestión de riesgos actualizado que tuviera en cuenta la nueva indicación: la EIP de leve a moderada.

Dado el posible riesgo de efectos adversos sobre el cartílago en pacientes menores de 18 años y el hecho de que la EIP afecta sobre todo a mujeres jóvenes, el texto ya existente de la contraindicación en niños y adolescentes se concretó aún más, indicando que el producto está contraindicado para los pacientes menores de 18 años.

En general, el CHMP admitió que la relación entre beneficio y riesgo del moxifloxacino en la indicación de la EIP durante más de 14 días es favorable. La información y las recomendaciones en cuanto a las medidas que deben adoptarse antes de recetar moxifloxacino ya se abordan de manera suficiente en las secciones de “contraindicaciones” y “advertencias y precauciones de empleo” del RCP y el prospecto.

MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y EL PROSPECTO

- El Comité ha examinado la remisión efectuada de conformidad con el apartado 12 del artículo 6 del Reglamento nº 1084/2003 de la Comisión para Octegra y nombres asociados (véase el Anexo 1);
- El Comité consideró que existen datos sólidos que muestran la eficacia de Octegra en la indicación “*Tratamiento de las formas leves a moderadas de la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), es decir, de las infecciones del aparato genital superior, incluidas la salpingitis y la endometritis*”; sin embargo, dada la aparición de resistencia en *N. gonorrhoeae*, el moxifloxacino no debe usarse como monoterapia empírica, salvo que pueda descartarse la presencia de *N. gonorrhoeae* resistente al moxifloxacino.
- El Comité consideró que no cabe esperar otros problemas de seguridad con la indicación propuesta, en comparación con las indicaciones aprobadas anteriormente;
- El Comité, a la vista de los datos de eficacia y seguridad presentados, consideró que la relación entre beneficio y riesgo de Octegra y nombres asociados en el “*Tratamiento de las formas leves a moderadas de la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), es decir, de las infecciones del aparato genital superior, incluidas la salpingitis y la endometritis*”, con las restricciones relativas a la monoterapia empírica, era favorable;
- En consecuencia, el CHMP recomendó la modificación del resumen de las características del producto en sus secciones 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 5.1 y 5.2, y de las secciones correspondientes del prospecto según lo expuesto en el Anexo III de Octegra y nombres asociados (véase el Anexo I).

ANEXO III

ENMIENDA DE LA FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO Y PROSPECTO (SOLO SECCIONES RELEVANTES)

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

[Denominación de fantasía] 400 mg comprimidos recubiertos con película está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas:

- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica
- Neumonía adquirida en la comunidad, excepto casos graves
- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada)
- Enfermedad inflamatoria pélvica leve o moderada (p. ej. infecciones de tracto genital superior femenino, incluyendo salpingitis y endometritis), sin absceso tubo-ovárico o pélvico asociados.

[Denominación de fantasía] 400 mg comprimidos recubiertos con película no se recomienda para el uso en monoterapia en la enfermedad inflamatoria pélvica leve o moderada sino que debe administrarse en combinación con otro agente antibacteriano apropiado (p. ej. cefalosporina) debido al incremento de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a moxifloxacin, a no ser que pueda excluirse la presencia de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a moxifloxacin (ver secciones 4.4 y 5.1)

[Denominación de fantasía] 400 mg comprimidos recubiertos con película está indicado en el tratamiento de las infecciones anteriores siempre que estén causadas por microorganismos sensibles a moxifloxacin.

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

4.2 Posología y forma de administración

Dosificación (adultos)

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

Insuficiencia renal/hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a severa, ni en pacientes sometidos a diálisis crónica (p. ej. hemodiálisis) ni a diálisis peritoneal ambulatoria continua (Para más información ver sección 5.2).

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática son escasos (ver sección 4.3).

Otras poblaciones especiales

No se requiere ajuste de dosis en personas de edad avanzada ni en pacientes con bajo peso corporal.

Niños y adolescentes

Moxifloxacin está contraindicado en niños y adolescentes (< 18 años). La eficacia y seguridad de moxifloxacin en niños y adolescentes no han sido establecidas (ver sección 4.3).

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película deben tragarse enteros con suficiente líquido y pueden tomarse independientemente de las comidas.

Duración de la administración

[Denominación de fantasía] 400 mg comprimidos recubiertos con película debe administrarse con las siguientes duraciones de tratamiento:

- | | |
|---|-----------|
| - Exacerbación aguda de la bronquitis crónica | 5-10 días |
| - Neumonía adquirida en la comunidad | 10 días |
| - Sinusitis aguda | 7 días |
| - Enfermedad inflamatoria pélvica leve o moderada | 14 días |

[Denominación de fantasía] 400 mg comprimidos recubiertos con película ha sido estudiado en ensayos clínicos durante tratamientos de hasta 14 días.

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a moxifloxacin, otras quinolonas o a alguno de los excipientes.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con historia de trastornos en los tendones asociada al tratamiento con quinolonas.

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

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

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Se han descrito reacciones alérgicas y de hipersensibilidad, tras la primera administración de fluoroquinolonas, moxifloxacin incluido. Las reacciones anafilácticas pueden evolucionar hasta un shock que ponga en peligro la vida, incluso tras la primera administración. En estos casos, se debe interrumpir la administración de moxifloxacin e instaurar un tratamiento adecuado (p. ej. tratamiento para el shock).
- *Se ha demostrado que moxifloxacin produce una prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma de algunos pacientes. En el análisis de los ECGs obtenidos en el programa de ensayos clínicos, la prolongación del intervalo QTc con moxifloxacin fue $6 \text{ mseg} \pm 26 \text{ mseg}$, 1,4% comparado con el valor basal.*

En pacientes en tratamiento con moxifloxacin se deben utilizar con precaución aquellos medicamentos con potencial para reducir los niveles de potasio.

Moxifloxacin debe utilizarse con precaución en pacientes con afecciones proarrítmicas en curso, como por ejemplo isquemia aguda de miocardio o prolongación del intervalo QT, ya que puede conllevar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo torsade de pointes) y parada cardíaca (ver también sección 4.3). El valor de la prolongación del intervalo QT puede aumentar si se incrementan las concentraciones del fármaco. Por ello se recomienda no exceder la dosis recomendada.

El beneficio del tratamiento con moxifloxacin, especialmente en infecciones de poca gravedad, debe valorarse en el contexto de la información contenida en el apartado de advertencias y precauciones especiales de empleo.

En caso de aparición de signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con moxifloxacin, el tratamiento debe interrumpirse y debe realizarse un ECG.

- Con moxifloxacin, se han notificado casos de hepatitis fulminante con posibilidad de conducir a una insuficiencia hepática que ponga en peligro la vida (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.
- El tratamiento con quinolonas puede provocar convulsiones. Por ello, deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos del SNC que puedan tener una predisposición a padecer convulsiones o una reducción en el umbral de las mismas.
- Se ha notificado colitis asociada a antibióticos (incl. colitis pseudomembranosa) en asociación con el uso de antibióticos de amplio espectro, moxifloxacin incluido; por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea intensa durante o después del uso de moxifloxacin. En este caso, se deben iniciar medidas terapéuticas adecuadas inmediatamente. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esta situación.
- El tratamiento con quinolonas, moxifloxacin incluido, puede producir inflamación y rotura de tendones, particularmente en pacientes de edad avanzada y en los tratados concomitantemente con corticosteroides. Al primer signo de dolor o inflamación, los pacientes deben interrumpir el tratamiento con moxifloxacin y guardar reposo de la(s) extremidad(es) afectada(s).
- Los pacientes de edad avanzada con alteración renal deben usar moxifloxacin con precaución si son incapaces de mantener una ingesta adecuada de líquidos, porque la deshidratación puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.
- *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 moxifloxacin tiene un riesgo menor para inducir fotosensibilidad. No obstante, se debe advertir a los pacientes para que eviten la exposición a radiaciones UV o a la luz solar intensa y/o de manera prolongada durante el tratamiento con moxifloxacin.
- Los pacientes con historia familiar o con deficiencia real de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son propensos a sufrir reacciones hemolíticas al ser tratados con quinolonas. Por tanto, moxifloxacin debe usarse con precaución en estos pacientes.
- Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de la lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.
- Para pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica complicada (p. ej. asociada con absceso tubo-ovárico o pélvico), en el que el tratamiento intravenoso se considera necesario, no se recomienda el tratamiento con [Denominación de fantasía] 400 mg comprimidos recubiertos con película
- La enfermedad inflamatoria pélvica puede ser causada por *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas. Por lo tanto, en esos casos, el tratamiento empírico con moxifloxacin debe administrarse junto con otro antibiótico adecuado (p. ej. cefalosporina) a no ser que puedan excluirse las cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a moxifloxacin. Si no se consigue una mejora clínica a los 3 días de tratamiento, la terapia debe reconsiderarse.
- Debido a los efectos adversos en el cartílago en animales inmaduros (ver sección 5.3) el uso de moxifloxacin en niños o adolescentes menores de 18 años está contraindicado (ver sección 4.3).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Quinolonas antibacterianas, fluoroquinolona, código ATC: J01MA 14

Mecanismo de acción

Moxifloxacinó posee actividad *in vitro* frente a un amplio espectro de microorganismos patógenos Gram-positivos y Gram-negativos.

La acción bactericida de moxifloxacinó resulta de la inhibición de ambos tipos de topoisomerasas II (ADN girasa y topoisomerasa IV) necesarias para la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano. Parece que la porción C8-metoxi contribuye a favorecer la actividad y a reducir la selección de mutantes resistentes de las bacterias Gram positivas, en comparación con la mitad C8-H. La presencia masiva del sustituyente bicicloamina en la posición C7 impide el eflujo activo, asociado a los genes *norA* o *pmrA* observados en determinadas bacterias Gram positivas.

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

Interferencias con pruebas microbiológicas

El tratamiento con moxifloxacinó puede dar falsos negativos del cultivo de *Mycobacterium* spp. Por supresión del crecimiento de las micobacterias

Efectos sobre la flora intestinal humana

Tras la administración oral de moxifloxacinó a voluntarios, se observaron los siguientes cambios en la flora intestinal: *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp. y *Klebsiella* spp. se vieron reducidos, al igual que los anaerobios *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp, *Eubacterium* spp y *Peptostreptococcus* spp.. Hubo un aumento de *Bacteriodes fragilis*. Estos cambios se normalizaron al cabo de dos semanas.

Mecanismo de resistencia

Los mecanismos de resistencia que inactivan penicilinas, cefalosporinas, aminoglicósidos, macrólidos y tetraciclinas no interfieren en la actividad antibacteriana de moxifloxacinó. Otros mecanismos de resistencia como las alteraciones de la permeabilidad (común en *Pseudomonas aeruginosa*) y los mecanismos de eflujo también pueden modificar la sensibilidad a moxifloxacinó.

La resistencia *in vitro* a moxifloxacinó se adquiere mediante un proceso gradual, a través de mutaciones en los lugares diana de ambas topoisomerasas II, ADN girasa y topoisomerasa IV.

Moxifloxacinó es un mal sustrato para los mecanismos de eflujo activo en los organismos Gram positivos.

Se observa resistencia cruzada con otras fluoroquinolonas. Sin embargo, dado que moxifloxacinó inhibe tanto la topoisomerasa II como la IV con actividad similar en algunas bacterias Gram positivas, estas bacterias pueden ser resistentes a otras quinolonas, pero sensibles a moxifloxacinó.

Datos de sensibilidad in vitro

Los puntos de corte clínicos de CMI establecidos por EUCAST para moxifloxacinó (31/01/2006) son:

Microorganismo	Sensible	Resistente
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>H. influenzae</i> y <i>M. catharralis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Puntos de corte no relacionados con la especie*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
*Los puntos de corte no relacionados con la especie se determinaron principalmente a partir de datos farmacocinéticos/farmacodinámicos y son independientes de las distribuciones de CMI de las especies en cuestión. Sólo se utilizan para especies sin punto de corte específico asignado y no se deben utilizar en especies para las que no se han determinado todavía criterios de interpretación (anaerobios Gram negativos).		

La siguiente tabla presenta los puntos de corte de CMI (mg/l) y de difusión en disco (diámetro de los halos [mm]) utilizando un disco con 5 µg de moxifloxacino, correspondientes al Clinical and Laboratory Standards Institute™ (CLSI), anteriormente NCCLS.

Puntos de corte de CMI y de difusión en disco del Clinical and Laboratory Standards Institute™ (CLSI) para *Staphylococcus* spp. y microorganismos exigentes (M100-S17, 2007) y puntos de corte de CMI para anaerobios (M11-A7, 2007):

Microorganismo	Sensible	Intermedio	Resistente
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	2 mg/l 15–17 mm	≥ 4 mg/l ≤ 14 mm
<i>Haemophilus</i> spp.	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	– –	– –
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	1 mg/l 21–23 mm	≥ 2 mg/l ≤ 20 mm
Anaerobios	≤ 2 mg/l	4 mg/l	≥ 8 mg/l

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

Especies frecuentemente sensibles
<u>Microorganismos aerobios Gram positivos</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> *(sensible a meticilina) <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B) <i>Streptococcus</i> grupo <i>milleri</i> (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> y <i>S. intermedius</i>)* <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (grupo A)
<u>Microorganismos aerobios Gram negativos</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Microorganismos anaerobios</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<u>“Otros” microorganismos</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Especies en las que la resistencia adquirida puede constituir un problema
<u>Microorganismos aerobios Gram positivos</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (resistente a meticilina) ⁺
<u>Microorganismos aerobios Gram negativos</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * ⁺
Organismos con resistencia intrínseca
<u>Microorganismos aerobios Gram negativos</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*La actividad ha sido satisfactoriamente demostrada en cepas sensibles en los ensayos clínicos en las indicaciones autorizadas. #Las cepas productoras de ESBL son resistentes a fluoroquinolonas ⁺ Tasa de resistencia > 50 % en uno o más países

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad

Tras su administración oral, moxifloxacino se absorbe rápida y casi completamente. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 91%.

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

Distribución

Moxifloxacin se distribuye rápidamente a los espacios extravasculares; tras una dosis de 400 mg, se observa una AUC de 35 mg.h/l. El volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) es de aproximadamente 2 l/kg. En experimentos *in vitro* y *ex vivo*, se observó una unión a proteínas de aproximadamente un 40-42%, independiente de la concentración del fármaco. Moxifloxacin se une principalmente a la albúmina sérica.

Tras la administración oral de una dosis única de 400 mg de moxifloxacin, las concentraciones máximas (media geométrica) fueron las siguientes:

Tejido	Concentración		Relación Tejido / Plasma
Plasma	3.1	mg/L	--
Saliva	3.6	mg/L	0.75-1.3
Líquido vesicular	1.6 ¹	mg/L	1.7 ²
Mucosa bronquial	5.4	mg/kg	1.7 - 2.1
Macrófagos alveolares	56.7	mg/kg	18.6 - 70.0
Líquido de revestimiento epitelial	20.7	mg/L	5 - 7
Seno maxilar	7.5	mg/kg	2.0
Seno etmoides	8.2	mg/kg	2.1
Pólipos nasales	9.1	mg/kg	2.6
Líquido intersticial	1.0 ²	mg/L	0.8-1.4 ^{2,3}
Tracto genital femenino*	10.2 ⁴	mg/kg	1.72 ⁴

*Administración intravenosa de una dosis única de 400 mg

¹ 10 h después de la administración

² concentración libre

³ desde 3 h hasta 36 h tras la dosis

⁴ al final de la perfusión intravenosa

Metabolismo

Moxifloxacin experimenta una biotransformación en Fase II y es excretado por vía renal y biliar/fecal como fármaco inalterado y en forma de sulfo-compuesto (M1) y glucurónido (M2). M1 y M2 son los únicos metabolitos relevantes en el hombre, y ambos son microbiológicamente inactivos.

En ensayos clínicos de Fase I y en estudios *in vitro*, no se observaron interacciones farmacocinéticas metabólicas con otros fármacos sometidos a reacciones de biotransformación de Fase I, en las que participan enzimas del citocromo P450. 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 tras una dosis de 400 mg oscila entre 179 y 246 ml/min. El aclaramiento renal fue de hasta aproximadamente 24-53 ml/min, indicando una reabsorción tubular parcial del fármaco por los riñones.

Tras una dosis de 400 mg, la recuperación en la orina (aproximadamente 19% de fármaco inalterado, aproximadamente 2,5% de M1 y aproximadamente 14% de M2) y en las heces (aproximadamente 25% de fármaco inalterado, aproximadamente 36% de M1 y sin reabsorción de M2) alcanzó aproximadamente un 96%.

La administración concomitante de moxifloxacin con ranitidina o probenecid no alteró el aclaramiento renal del fármaco original.

Las concentraciones plasmáticas más altas se observaron en voluntarios sanos con bajo peso corporal (p.ej. mujeres) y en voluntarios de edad avanzada.

Las propiedades farmacocinéticas de moxifloxacino 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 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 con una exposición superior a M1 en plasma, mientras que la exposición al fármaco original fue comparable a la exposición en voluntarios sanos. La experiencia clínica del uso de moxifloxacino en pacientes con función hepática alterada es insuficiente.

PROSPECTO

1. QUÉ ES [DENOMINACIÓN DE FANTASÍA] 400 mg comprimidos recubiertos con película Y PARA QUÉ SE UTILIZA

[Denominación de fantasía] es un antibiótico perteneciente a la familia de las quinolonas. [Denominación de fantasía] contiene moxifloxacino como principio activo que pertenece al grupo de antibióticos denominados fluoroquinolonas. [Denominación de fantasía] actúa eliminando bacterias que causan infecciones, si dichas bacterias son sensibles al principio activo moxifloxacino.

[Denominación de fantasía] está indicado en adultos para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas:

- Empeoramiento súbito de la bronquitis crónica (exacerbación aguda de la bronquitis crónica).
- Infección del pulmón (neumonía) adquirida en la comunidad, excepto casos graves.
- Infección aguda de los senos paranasales (sinusitis bacteriana aguda)
- Infecciones leves o moderadas del tracto genital superior femenino (enfermedad inflamatoria pélvica), incluyendo infección de las trompas de falopio e infección de la membrana mucosa uterina. Para este tipo de infecciones, [Denominación de fantasía] comprimidos no es suficiente como tratamiento único, por ello además de [Denominación de fantasía] comprimidos, su médico deberá recetarle otro antibiótico para el tratamiento de infecciones leves o moderadas del tracto genital superior femenino (ver sección 2 *Antes de tomar [Denominación de fantasía]...*, *Tenga especial cuidado...*, *Antes de tomar [Denominación de fantasía] 400 mg comprimidos recubiertos con película*).

2. ANTES DE TOMAR [DENOMINACIÓN DE FANTASÍA] 400 mg comprimidos recubiertos con película

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

No tome [Denominación de fantasía] 400 mg comprimidos recubiertos con película

- Si es alérgico (hipersensible) al principio activo moxifloxacino o a otras quinolonas o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver sección 6 *Información adicional*) de [Denominación de fantasía] 400 mg comprimidos recubiertos con película.
- Si está embarazada o en período de lactancia.
- Si tiene menos de 18 años.
- Si tiene antecedentes de alteraciones o lesiones de los tendones, relacionadas con el tratamiento con antibióticos quinolónicos (ver 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), padece desequilibrios de sales en sangre, especialmente niveles bajos de potasio en sangre (hipopotasemia) que actualmente no están compensados con tratamiento, tiene un ritmo cardíaco muy bajo, (bradicardia), tiene un corazón débil (insuficiencia cardíaca), tiene antecedentes de alteraciones del ritmo cardíaco (arritmias), está tomando otras medicaciones que produzcan ciertos trastornos en el ECG (ver sección “Toma de otros medicamentos”).
Esto se debe a que [Denominación de fantasía] puede causar ciertos cambios en el ECG, como una prolongación del intervalo QT, es decir, retraso en la conducción de señales eléctricas.
- Si padece una enfermedad de hígado grave o aumentan los niveles de las enzimas del hígado (transaminasas) 5 veces por encima del límite superior de la normalidad.

Tenga especial cuidado con [Denominación de fantasía] 400 mg comprimidos recubiertos con película

Antes de tomar [Denominación de fantasía] 400 mg comprimidos recubiertos con película

- [Denominación de fantasía] puede modificar el ECG de corazón. 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 [Denominación de fantasía]. Si experimenta palpitaciones o los latidos del corazón son irregulares durante el periodo de tratamiento, debe informar inmediatamente a su médico. Éste puede realizar un ECG para medir el ritmo cardíaco.
- Si sufre crisis epilépticas u otra afección que le pueda provocar convulsiones, consulte con su médico antes de tomar [Denominación de fantasía].
- Si usted o algún miembro de su familia padece deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (enfermedad hereditaria rara), informe a su médico, el cual le indicará si [Denominación de fantasía] es adecuado para usted.
- Si tiene una infección complicada del tracto genital superior femenino (asociada con un absceso en las trompas de falopio y ovario o de pelvis), para la que su médico considera necesario un tratamiento intravenoso, no es apropiado el tratamiento con [Denominación de fantasía] comprimidos.
- Para el tratamiento de una infección complicada del tracto genital superior femenino, su médico debe prescribirle otro antibiótico junto con [Denominación de fantasía]. Si a los tres días de tratamiento no nota una mejora en los síntomas, consulte a su médico.

Durante el tratamiento con [Denominación de fantasía] 400 mg comprimidos recubiertos con película

- El riesgo de alteraciones en su corazón puede aumentar con el aumento de la dosis. Por consiguiente, usted debe tomar la dosis recomendada.
- En raras ocasiones, puede sufrir una reacción alérgica súbita grave (reacción o choque anafiláctico) incluso con la primera dosis, y desarrollar los siguientes síntomas: opresión en el pecho, sensación de mareo, sensación de malestar o desmayo, o sentir vértigo al estar de pie. En caso de producirse estos síntomas, interrumpa la administración de [Denominación de fantasía] y consulte inmediatamente a su médico.
- [Denominación de fantasía] puede causar una inflamación rápida y grave del hígado, la cual puede conllevar a una insuficiencia hepática que ponga en peligro su vida (ver sección 4 *Posibles efectos adversos*). Por favor, consulte con su médico antes de continuar el tratamiento en caso que desarrolle síntomas como una sensación súbita de malestar y/o malestar asociado a una coloración amarillenta del blanco de los ojos, orina oscura, picor de la piel, tendencia al sangrado o enfermedad cerebral inducida por un daño en su hígado (síntomas de una función del hígado reducida ó una inflamación grave del hígado).
- Puede desarrollar diarreas durante o después de la toma de antibióticos incluyendo [Denominación de fantasía]. Si la diarrea es grave o persistente, o si aprecia sangre o mucosidad en las heces, interrumpa inmediatamente la toma de [Denominación de fantasía] y consulte con su médico. En estas situaciones, no debe tomar medicamentos que interrumpan o ralenticen el movimiento intestinal.
- En ocasiones, [Denominación de fantasía] 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 [Denominación de fantasía], guarde reposo de la extremidad afectada y consulte inmediatamente con su médico.
- 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.
- Si su visión empeora o si tiene cualquier otra alteración de los ojos durante el tratamiento con [Denominación de fantasía], consulte inmediatamente con el oculista.

- Los antibióticos quinolónicos pueden aumentar la sensibilidad de la piel a la luz solar o UV. Deber 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 [Denominación de fantasía].

Uso de otros medicamentos

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

Con [Denominación de fantasía] debe tener en cuenta lo siguiente:

- Si está tomando [Denominación de fantasía] y otros medicamentos que afecten al corazón, existe un riesgo mayor de que se produzcan alteraciones de los latidos cardiacos. Por ello no debe tomar al mismo tiempo [Denominación de fantasía] 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).
- Cualquier otro medicamento que contenga magnesio o aluminio, como los antiácidos para la indigestión, o cualquier medicamento que contenga hierro o zinc, medicamentos que contengan didanosina o medicamentos que contengan sucralfato para tratar trastornos gastrointestinales pueden reducir la acción de los comprimidos de [Denominación de fantasía]. Por ello, tome sus comprimidos de [Denominación de fantasía] 6 horas antes o después de tomar otros medicamentos.
- La toma oral de carbón activo medicinal al mismo tiempo que los comprimidos de [Denominación de fantasía] reduce la acción de éstos. Por ello, se recomienda no utilizar estos medicamentos simultáneamente.
- Si actualmente está tomando anticoagulantes orales (p.ej., warfarina) puede que su médico necesite controlar el tiempo de coagulación de su sangre.

Toma de [Denominación de fantasía] 400 mg comprimidos recubiertos con película con los alimentos y bebidas

El efecto de [Denominación de fantasía] no se ve alterado por los alimentos, incluyendo los productos lácteos.

Embarazo y lactancia

No utilice [Denominación de fantasía] 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

[Denominación de fantasía] puede causar mareos o vértigo. En caso de padecer éstos síntomas, no conduzca vehículos o manipule maquinaria.

Información importante sobre algunos de los componentes de [Denominación de fantasía] 400 mg comprimidos recubiertos con película

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que tiene una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR [DENOMINACIÓN DE FANTASÍA] 400 mg comprimidos recubiertos con película

Siga exactamente las instrucciones de administración de [Denominación de fantasía] indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico, si tiene dudas.

La dosis normal en adultos es de un comprimido recubierto con película de 400 mg, una vez al día.

Los comprimidos de [Denominación de fantasía] son de uso oral. Tome el comprimido entero sin masticar (para enmascarar el sabor amargo) y con mucho líquido. [Denominación de fantasía] puede ingerirse con o sin alimentos. Se recomienda que tome el comprimido aproximadamente siempre a la misma hora del día.

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.

La duración del tratamiento depende del tipo de infección. A menos que su médico le haya indicado lo contrario, la duración del tratamiento con [Denominación de fantasía] es la siguiente:

- Empeoramiento súbito de la bronquitis crónica (exacerbación aguda de la bronquitis crónica):
5 – 10 días
- Infecciones pulmonares (neumonías) adquiridas en la comunidad, excepto en casos graves:
10 días
- Infecciones agudas de los senos paranasales (sinusitis bacteriana aguda):
7 días
- Infecciones leves o moderadas del tracto genital superior femenino (enfermedad inflamatoria pélvica), incluyendo infección de las trompas de falopio e infección de la membrana mucosa uterina:
14 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, puede ser 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 [DENOMINACIÓN DE FANTASÍA]*, *Tenga especial cuidado ...*)

Si toma más [Denominación de fantasía] 400 mg comprimidos recubiertos con película del que debiera

Si toma más de uno de los comprimidos recomendados al día, consulte inmediatamente con su médico y, si es posible coja la medicación restante, el envase o este prospecto y muéstrole al médico o farmacéutico lo que ha tomado.

Si olvidó tomar [DENOMINACIÓN DE FANTASÍA] 400 mg comprimidos recubiertos con película

En caso de olvido de una dosis debe ingerir el comprimido tan pronto como lo recuerde en el mismo día. Si no toma su comprimido un día, tome la dosis normal (un comprimido) al día siguiente. No tome dos comprimidos para compensar la dosis olvidada.

Si no está seguro de lo que tiene que hacer, consulte con médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con [DENOMINACIÓN DE FANTASÍA] 400 mg comprimidos recubiertos con película

Si interrumpe demasiado pronto la toma de este medicamento, puede que su infección no esté completamente curada. Consulte con su médico si pretende dejar los comprimidos antes de finalizar el tratamiento completo.

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