



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

MOXIFLOXACINO

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL, INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Quinolonas antibacterianas. Fluoroquinolonas.

Código ATC: J01MA14.

3.1. Farmacodinamia

El moxifloxacino es un antibiótico fluoroquinolona con actividad bactericida. Su acción es debida a la inhibición de 2 enzimas topoisomerasas tipo II (ADN-girasa y topoisomerasa IV) indispensables para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN bacteriano.

Ha demostrado actividad *in vitro* y en infecciones clínicas frente a bacterias Gram (+) y Gram (-) como:

Gram (+): *Clostridium perfringens*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus pyogenes* y *Peptostreptococcus* spp.

Gram (-): *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y *Proteus mirabilis*.

Otros microorganismos: *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*.

3.2. Farmacocinética

Luego de su administración oral el moxifloxacino se absorbe en un 90% en el tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 0,5 - 4 horas. La presencia de alimentos no afecta su biodisponibilidad.

Se une a proteínas en un 30 - 50% y se distribuye ampliamente a los tejidos y fluidos corporales (Vd: 1,7 – 2,7 L/kg), generando concentraciones superiores a las plasmáticas. En animales de experimentación se excreta en la leche materna y atraviesa la placenta, sin embargo, se desconoce si ello ocurre en seres humanos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se biotransforma parcialmente (sin intervención del sistema P450) dando lugar a conjugados glucurónidos y sulfatos inactivos que se excretan, junto a un 45% de moxifloxacino inalterado, por la orina y las heces. Su vida media de eliminación es de aproximadamente 12 horas.

Los parámetros farmacocinéticos no se alteran con la edad, ni por la presencia de insuficiencia renal o hepática.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No se han realizado ensayos para evaluar el potencial carcinogénico del moxifloxacino. En las pruebas de mutagenicidad resultó negativo en los ensayos *in vitro* de mutación reversa de Ames en cepas de *Salmonella typhimurium* y de mutación genética en células ováricas de hámster chino (CHO/HGPRT). Sin embargo, fue clastogénico en el ensayo de aberración cromosómica en células V79, pero no indujo síntesis no programada de DNA en hepatocitos de rata. Las pruebas *in vitro* de micronúcleos y de letales dominantes en ratón no revelaron genotoxicidad.

Los estudios en animales no mostraron teratogenicidad o trastornos de la fertilidad asociados al moxifloxacino por vía oral. Sin embargo, en ratas hubo evidencias de fetotoxicidad (bajo peso fetal, retardo del desarrollo esquelético fetal, aumento en el número de pérdidas prenatales, bajo peso de las crías nacidas vivas y disminución de la sobrevivencia neonatal).

En perros jóvenes la exposición oral durante 28 días a dosis de moxifloxacino 1,5 veces superiores a la dosis terapéutica máxima usada en humanos produjo lesión articular.

4. INDICACIONES

Tratamiento de infecciones causadas por microorganismos sensibles al moxifloxacino.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Oral

400 mg una vez al día.

Intravenosa

400 mg una vez al día.

Por lo general la duración del tratamiento intravenoso es corta y la transferencia al tratamiento por vía oral debe realizarse tan pronto como sea posible y la condición del paciente lo permita

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosificación.

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosificación.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de dosificación.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Tabletas y comprimidos

Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas y a la misma hora todos los días.

Solución inyectable para infusión IV

Administrar mediante infusión IV en un período no menor de 60 minutos. Las presentaciones disponibles comercialmente (400 mg/250 mL) no requieren dilución.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Anemia, leucopenia, neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia, trombocitemia, prolongación del tiempo de protrombina/aumento del INR.

Muy raras: Agranulocitosis, aumento del valor de protrombina/disminución del INR.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones alérgicas.

Raras: Reacción anafiláctica (incluyendo shock), angioedema.

Muy raras: Reacciones de fotosensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Hiperlipemia.

Raras: Hiperglicemia, hiperuricemia.

Muy raras: Hipercalcemia, hipernatremia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareo.

Poco frecuentes: Ansiedad, hiperactividad psicomotora, agitación, parestesia, disestesia, desorientación, confusión, temblor, trastornos del sueño, insomnio.

Raras: Labilidad emocional, depresión, alucinaciones, hipoestesia, alteraciones del olfato (incluyendo anosmia), síncope, trastornos de coordinación, dificultad para la concentración, ataxia, trastornos del habla, convulsiones (incluyendo gran mal), amnesia, neuropatía periférica, polineuropatía.

Muy raras: Hiperestesia, reacciones psicóticas, despersonalización, ideación suicida.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Diplopía, visión borrosa.

Muy raras: Disminución o pérdida transitoria de la visión.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo.

Raras: Acúfenos, disminución o pérdida de la audición.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Prolongación del intervalo QT en pacientes con hipopotasemia.

Poco frecuentes: Prolongación del intervalo QT, palpitaciones, taquicardia, fibrilación auricular, angina de pecho, vasodilatación.

Raras: Taquiarritmia ventricular, hipertensión, hipotensión, edema periférico.

Frecuencia no conocida: Arritmias inespecíficas, torsión de puntas (torsades de pointes), paro cardíaco.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Vasodilatación.

Raras: Hipertensión, hipotensión, edema periférico.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea.

Poco frecuentes: Alteración del gusto, xerostomía, estomatitis, gastritis, anorexia, constipación, dispepsia, flatulencia.

Raras: Colitis asociada a antibióticos (incluyendo colitis pseudomembranosa), disfagia.

Muy raras: Ageusia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Elevación de transaminasas, aumento de bilirrubina, aumento de fosfatasa alcalina.

Raras: Ictericia, hepatitis (predominantemente colestática).

Muy raras: Hepatitis fulminante con posibilidad de insuficiencia hepática potencialmente fatal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Prurito, exantema, urticaria, erupción eritematosa, sequedad de la piel.

Muy raras: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Mialgia, dolor de espalda, dolor en extremidades, artralgia.

Raras: Tendinitis, debilidad muscular, espasmos musculares, calambres, alteración de la marcha, hipertoniá.

Muy raras: Rotura de tendones, exacerbación de los síntomas de miastenia gravis.

Trastornos renales y urinarios

Raras: Insuficiencia renal (incluyendo aumentos de la creatinina sérica y del nitrógeno ureico sanguíneo).

Muy raras: Falla renal aguda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Infecciones micóticas (candidiasis), flebitis/tromboflebitis y dolor en el sitio de inyección.

Poco frecuentes: Astenia, dolor torácico, diaforesis.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Los antiácidos, sucralfato, suplementos minerales y productos que contienen cationes bivalentes o trivalentes (como magnesio, aluminio, hierro o zinc) pueden reducir significativamente la absorción gastrointestinal del moxifloxacino (por formación de



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

quelatos) y comprometer su eficacia terapéutica. La interacción, sin embargo, no ocurre con el calcio.

Su co-administración con medicamentos que producen prolongación del intervalo QT podría incrementar el riesgo en tal sentido. Algunos fármacos con este potencial incluyen: antiarrítmicos clase IA (como quinidina, disopiramida y procainamida) o clase III (como amiodarona y sotalol), antidepresivos (como citalopram, fluoxetina y tricíclicos), antihistamínicos (como astemizol), antipsicóticos (como haloperidol, pimozida y clorpromazina), domperidona y ondansetrón, entre otros.

El uso concomitante con corticosteroides incrementa el riesgo de ruptura de tendón asociado al moxifloxacino.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Con el uso de moxifloxacino puede producirse tendinitis y ruptura de tendones, especialmente del tendón de Aquiles, aunque puede ocurrir también en hombro, manos, pulgares, bíceps y otros sitios. El riesgo es mayor en adultos mayores de 60 años, en personas con trasplante (renal, cardíaco o pulmonar) y con el uso concomitante de corticosteroides. Puede presentarse durante el tratamiento e inclusive semanas después de haberlo finalizado. Se debe advertir dicha posibilidad a los pacientes, recomendarle abstenerse de actividades de ejercitación física durante la terapia e instruirlos a discontinuar de inmediato la medicación si se presenta dolor y/o inflamación tendinosa o dificultad para articular.

En terapias con fluoroquinolonas se han reportado casos graves y ocasionalmente fatales de anafilaxia. Por ello, antes de iniciar un tratamiento con moxifloxacino debe investigarse cuidadosamente en el paciente la ocurrencia previa de manifestaciones de hipersensibilidad a fluoroquinolonas o a otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes la posibilidad de hipersensibilidad durante la terapia e instruirlos a suspender de inmediato el medicamento y buscar asistencia médica en caso de aparición repentina de erupción generalizada u otras reacciones cutáneas, inflamación de los párpados, la nariz, la boca o la garganta y dificultad respiratoria.

El uso de fluoroquinolonas ha sido asociado a la ocurrencia de fotosensibilidad, con manifestaciones que incluyen eritema, quemadura moderada o severa, exudación, vesiculación, dolor y edema en las áreas expuestas al sol o a luz UV artificial. Se debe advertir dicho riesgo a los pacientes e instruirlos a evitar en lo posible la exposición excesiva o innecesaria a la luz solar o a la irradiación UV artificial durante el tratamiento y a suspenderlo de inmediato si se presenta la reacción. Así mismo, recomendarles el uso de protectores solares.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Con el uso de fluoroquinolonas, incluido el moxifloxacino, se ha reportado prolongación del intervalo QT, torsión de puntas (torsades de pointes) y arritmias cardíacas. Debido a ello, se recomienda usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca con reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda, antecedentes de arritmias cardíacas o condiciones potencialmente arritmogénicas (como hipopotasemia o hipomagnesemia no controladas, bradicardia o isquemia miocárdica aguda), prolongación (congénita o adquirida) del QT o sometidos a tratamiento con medicamentos que tienen ese potencial (ver "Interacciones"). Los pacientes de edad avanzada resultan particularmente susceptibles a la posibilidad de dicha reacción. El uso prolongado de moxifloxacino puede provocar sobrecrecimiento de organismos resistentes o no susceptibles, incluyendo hongos patógenos.

Dado que se han reportado casos graves de diarrea y colitis pseudomembranosa asociados a *Clostridium difficile* con el uso de fluoroquinolonas, se debe considerar dicha posibilidad con el moxifloxacino ante la aparición repentina de diarrea intensa y persistente con náuseas, dolor abdominal y fiebre durante el tratamiento o hasta 2 meses después de finalizado el mismo. Los pacientes ambulatorios deben ser informados de este riesgo e instruidos a notificar de inmediato al médico si ello ocurre. Si se confirma la presencia de *Clostridium difficile*, se debe descontinuar el tratamiento y establecer las medidas clínicas apropiadas.

Se ha demostrado que las fluoroquinolonas disminuyen el umbral convulsivo y pueden desencadenar convulsiones. Por ello, se recomienda precaución al usar moxifloxacino en pacientes con trastornos del sistema nervioso central que predispongan a convulsiones (como epilepsia, arterioesclerosis cerebral severa, irrigación cerebral comprometida o accidente cerebrovascular) y sólo tras una cuidadosa valoración del balance riesgo/beneficio.

En pacientes que reciben fluoroquinolonas se ha descrito reacciones psiquiátricas como depresión, psicosis y alucinaciones, que han llegado a progresar en raras ocasiones hasta la ideación suicida. Dichas reacciones se han presentado algunas veces tras la primera dosis. Por ello, el uso de moxifloxacino en pacientes con trastornos psiquiátricos pre-existentes debe realizarse con precaución extrema y bajo una estricta vigilancia.

En pacientes tratados con fluoroquinolonas se han reportado casos de neuropatía periférica que se manifiestan como parestesias, hipostesias, disestesias o debilidad muscular. Por ello, durante el tratamiento con moxifloxacino se debe prestar especial atención a la aparición precoz de síntomas como escozor, dolor, hormigueo, adormecimiento, sensación vibratoria o pérdida de fuerza a objeto suspender la medicación y prevenir el desarrollo de una condición irreversible.

Con el moxifloxacino se han reportado casos graves y potencialmente fatales de toxicidad hepática. Por ello, durante el tratamiento se debe vigilar periódicamente la función hepática y, ante la sospecha o evidencia de alguna alteración, suspender su administración, realizar las pruebas diagnósticas pertinentes y establecer las medidas



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

terapéuticas que correspondan. Se debe instruir a los pacientes a interrumpir el tratamiento y buscar de inmediato asistencia médica si se presentan náuseas, fatiga, letargia, prurito, ictericia, orina oscura, dolor en el cuadrante superior derecho u otras manifestaciones que sugieran la posibilidad de una hepatotoxicidad inducida por el medicamento.

Existe evidencia experimental de lesión irreversible del cartílago articular en animales inmaduros de diversas especies asociada a la administración de fluoroquinolonas, incluido el moxifloxacino, y no se conoce la eficacia y seguridad de su empleo por vía sistémica en pacientes pediátricos. Por lo tanto, su uso en menores de 18 años está contraindicado.

Las fluoroquinolonas, incluido el moxifloxacino, tienen actividad bloqueante neuromuscular y podrían exacerbar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis. Se han reportado fatalidades y casos graves que requirieron soporte respiratorio. Se recomienda evitar su uso en pacientes con antecedentes o presencia de dicha condición.

Se debe advertir a los pacientes ambulatorios la importancia de no alterar la dosificación ni interrumpir el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección

8.2. Embarazo

No existen estudios adecuados que demuestren la seguridad del moxifloxacino en mujeres embarazadas. Aunque en los ensayos experimentales con el fármaco no se observó teratogenicidad, sí hubo algunas evidencias de toxicidad reproductiva. Sumado a ello, estudios en animales inmaduros revelan una incidencia significativa de lesión articular irreversible cuyas implicaciones para un feto durante la osificación son desconocidas. Por lo tanto, y hasta disponer de mayor información, se recomienda como medida de precaución evitar el uso de moxifloxacino durante el embarazo. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el moxifloxacino se distribuye en la leche materna y que no se dispone de información sobre la seguridad de su uso durante la lactancia, sumado al riesgo potencial de lesión articular permanente que sugiere la evidencia experimental, se debe evitar su empleo en ese período. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, se deberá suspender la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula y a otras fluoroquinolonas.
Pacientes menores de 18 años.
Embarazo.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosificación de moxifloxacino puede ocasionar: vómitos, diarrea, mareo, somnolencia, temblor y convulsiones.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se deben practicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguidas por tratamiento sintomático y de soporte, con vigilancia constante del electrocardiograma ante la posibilidad de prolongación del intervalo QT. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal son de escaso valor para remover el fármaco circulante.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

11.1. VIA ORAL

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Durante su uso evite en lo posible la exposición al sol por el riesgo de fotosensibilización.

El uso prolongado o indiscriminado de este producto puede ocasionar la aparición de gérmenes resistentes.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita ni interrumpa el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Pacientes menores de 18 años.

Embarazo.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

11.2. VIA INTRAVENOSA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenoso.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Enero de 2017