Eurofarma

Praiva ®

Moxifloxacino

COMPRIMIDO RECUBIERTO
VIA ORAL

PRESENTACIÓN
Estuche con 5 comprimidos recubiertos conteniendo 400 mg de moxifloxacino (bajo forma de clorhidrato).

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto contiene:
Moxifloxacino (bajo forma de clorhidrato).....400 mg*
excipientes** .....c.s
*Cada 400 mg de moxifloxacino base equivalen a 436.4 mg de moxifloxacino clorhidrato.
**Excipientes: lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de silicio, estearil fumarato de sodio, polietilenglicol, alcohol polivinílico, copovidona, caolín, laurilsulfato de sodio, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo.

1. INDICACIONES

Praiva® está indicado para el tratamiento de adultos (≥18 años) con las siguientes infecciones causadas por cepas sensibles a Moxifloxacino, cuando no se considera apropiado el uso de otros agentes antibacterianos que son habitualmente recomendados para el tratamiento inicial de estas infecciones, o cuando éstos han fracasado: • Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica causadas por *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus* meticilino susceptible, o *Moraxella catarrhalis*; • Neumonía adquirida en la comunidad causada por *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo cepas multirresistentes*), *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus* meticilino susceptible, *Klebsiella pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae,* o *Chlamydophilla pneumoniae*; • Sinusitis bacteriana aguda causada por *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae,* o *Moraxella catarrhalis*; • Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos causadas por *Staphylococcus aureus* meticilino susceptible o *Streptococcus pyogenes*; • Infecciones complicadas de la piel y anexos (inclusive infecciones del pie diabético) causadas por *Staphylococcus aureus* meticilino susceptible, *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae,* o *Enterobacter cloacae*; • Infecciones intra-abdominales complicadas, incluyendo infecciones polimicrobianas como abscesos, causadas por *Escherichia coli, Bacteroides fragilis, Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus, Enterococcus faecalis, Proteus mirabilis, Clostridium perfringens, Bacteroides thetaiotaomicron,* o especies de *Peptostreptococcus*; • Enfermedad inflamatoria pélvica no complicada (infección de tracto genital superior femenino, incluyendo las trompas de falopio y endometrio), sin absceso de tubo ovárico o pélvico asociados. No se recomienda utilizar **Praiva®** en monoterapia en la enfermedad inflamatoria pélvica no complicada, sino que debe administrarse en combinación con otro agente antibacteriano apropiado (ejemplo: cefalosporina) debido al incremento de resistencias de *Neisseria gonorrhoeae* a moxifloxacino, a no ser que pueda excluirse la presencia de *Neisseria gonorrhoeae* resistente a moxifloxacino.
* *Streptococcus pneumoniae* multirresistente, incluyendo aislados conocidos como *S. pneumoniae* resistente a la penicilina, y cepas resistentes a dos o más de los siguientes antibióticos: penicilina (MIC ≥ 2 µg/mL), cefalosporinas de 2ª generación (por ejemplo, cefuroxime), macrólidos, tetraciclinas y trimetoprim/sulfametoxazol.
Praiva® puede ser utilizado para completar el tratamiento en pacientes que han mostrado mejoría durante el tratamiento inicial con moxifloxacino intravenoso para las siguientes indicaciones: • Neumonía adquirida en la comunidad; • Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos. Sin embargo, no debe ser utilizado para iniciar el tratamiento de ningún tipo de infección de piel y tejidos blandos, ni para neumonía grave adquirida en la comunidad. Se deben considerar las recomendaciones relacionadas con el uso apropiado de agentes antibióticos.

2. RESULTADOS DE EFICACIA - Datos de sensibilidad *in vitro*

Sensible	Intermedio	Resistente
Bacterias Gram-positivas		
Gardnerella vaginalis		
*Streptococcus pneumoniae** Inclusive cepas de *Streptococcus pneumoniae* multirresistentes [MDRSP], incluyendo cepas conocidas como PRSP (*S. pneumoniae* penicilino-resistente) y cepas resistentes a dos o más de los siguientes antibióticos: penicilina (MIC ≥ 2 µg/mL), cefalosporinas de 2ª generación (p.ej. cefuroxime), macrólidos, tetraciclinas y trimetroprim/sulfametoxazol		
Streptococcus pyogenes (grupo A)*		
Grupo *Streptococcus milleri* (*S.anginosus*, *S. constellatus*, y *S. intermedius*)*		
Grupo *Streptococcus viridans* (*S.viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophilus, S. constellatus*)		
Streptococcus agalactiae		
Streptococcus dysgalactiae		
Staphylococcus aureus (cepas sensibles a la meticilina)*		*Staphylococcus aureus* (cepas resistentes a meticilina/ ofloxacina)*
Staphylococci coagulase negativa (*S. cohnii, S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis, S. saprophyticus, S. simulans*) cepas sensibles a la meticilina		*Staphylococci coagulase negativa* (*S. cohnii, S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis, S. saprophyticus, S. simulans*) cepas resistentes a la meticilina
	*Enterococcus faecalis** (solamente cepas sensibles a la vancomicina/ gentamicina)	
	*Enterococcus avium**	
	*Enterococcus faecium**	

*/** La eficacia clínica fue demostrada para cepas sensibles en indicaciones clínicas aprobadas.
Moxifloxacino clorhidrato no se recomienda en el tratamiento de infecciones *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA). En casos de sospecha o confirmación de infección debido a MRSA, se debe iniciar un tratamiento con antibiótico apropiado.

Sensible	Intermedio	Resistente
Bacterias Gram-negativas		
Haemophilus influenzae (incluyendo cepas β-lactamase negativas y positivas)*		
*Haemophilus parainfluenzae**		
Moraxella catarrhalis (incluidas cepas β-lactamase negativas y positivas)*		
Bordetella pertussis		
Legionella pneumophilia	*Escherichia coli**	
Acinetobacter baumanii	*Klebsiella pneumoniae**	
	Klebsiella oxytoca	
	*Citrobacter freundii**	
	Enterobacter species (*E. aerogenes, E. intermedius, E. sakazaki*)	
	*Enterobacter cloacae**	
	Pantoea agglomerans	
		Pseudomonas aeruginosa
	Pseudomonas fluorescens	
	Burkholderia cepacia	
	Stenotrophomonas maltophilia	
	*Proteus mirabilis**	
Proteus vulgaris		
	Morganella morganii	
	*Neisseria gonorrhoeae***	
	Providencia Species (*P. rettgeri, P. stuartii*)	

*/** La eficacia clínica fue demostrada para cepas sensibles en indicaciones clínicas aprobadas.

Sensible	Intermedio	Resistente
Anaerobios		
Bacteroides sp (B. fragilis, B. distasonis*, B. thetaiotaomicron*, B. ovatus*, B. uniformis*, B. vulgaris*)*		
Fusobacterium spp		
*Peptostreptococcus spp**		
Porphyromonas spp		
Prevotella spp		
Propionibacterium spp		
*Clostridium sp**		

*/** La eficacia clínica fue demostrada para cepas sensibles en indicaciones clínicas aprobadas.

Sensible	Intermedio	Resistente
Atípicos		
*Chlamydia pneumoniae**		
*Chlamydia trachomatis***		
*Mycoplasma pneumoniae**		
Mycoplasma hominis		
Mycoplasma genitalium		
*Legionella pneumophila**		
Coxiella burnetii		

*/** La eficacia clínica fue demostrada para cepas sensibles en indicaciones clínicas aprobadas.
La frecuencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, para ciertas especies. Informaciones locales sobre la resistencia de microorganismos son deseables, particularmente en el tratamiento de infecciones graves. La información anteriormente citada es proporcionada como guía sobre la probabilidad de que un microorganismo sea sensible a la moxifloxacino.
Comparación de los parámetros de farmacocinética/ farmacodinámica para la administración intravenosa y oral de una dosis única de 400 mg de moxifloxacino.
En pacientes que necesitan hospitalización los parámetros de AUC/MIC$_{90}$ mayores que 125 y C_{max}/MIC$_{90}$ de 8 -10, son predictivos para la cura clínica (Schentag). En pacientes ambulatorios estos parámetros indirectos generalmente son menores, es decir, AUC/MIC$_{90}$ mayor que 30 - 40 (Dudley y Ambrose).
La tabla a continuación indica los respectivos parámetros de farmacocinética/ farmacodinamia para la administración intravenosa y oral de 400 mg de moxifloxacino calculados a partir de datos de dosis única:

Modo de administración	**Intravenoso**		**Oral**	
Parámetro (mediana)	AUCI [h]	Cmax/MIC90[a]	AUCI [h]	Cmax/MIC90
MIC90 0,125 mg/L	313	32.5	279	23.6
MIC90 0,25 mg/L	156	16.2	140	11.8
MIC90 0,5 mg/L	78	8.1	70	5.9

[a]Infusión de 1 hora

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

• Propiedades Farmacodinámicas
• Mecanismo de acción: Moxifloxacino es un agente antibacteriano 8-metoxi-fluoroquinolónico de amplio espectro y acción bactericida con actividad *in vitro* frente a una amplia gama de microorganismos gram-positivos y gram-negativos, anaerobios, bacterias resistentes a ácidos y atípicos, como por ejemplo, *Chlamydia spp, Mycoplasma spp y Legionella spp.*
La acción bactericida resulta de la interferencia en las topoisomerasas II y IV. Las topoisomerasas son enzimas esenciales que controlan la topología del ADN y están involucradas en la replicación, reparación y transcripción del mismo.
La moxifloxacino exhibe acción bactericida dependiente de la concentración. Las concentraciones bactericidas mínimas son generalmente similares a las concentraciones inhibitorias mínimas. La moxifloxacino es eficaz frente a bacterias resistentes a los antibióticos β-lactámicos y macrólidos. Estudios en animales infectados demostraron alta actividad *in vivo*.
• Resistencia: Los mecanismos de resistencia que inactivan penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos y tetraciclinas no interfieren en la actividad antibacteriana de la moxifloxacino. No hay resistencia cruzada entre la moxifloxacino y estos agentes. Hasta el momento, no se observó resistencia mediada por plásmidos.
Parece que el agrupamiento C/8-metoxi contribuye a la actividad aumentada y menor selección de mutantes resistentes de bacterias Gram-positivas comparado con el agrupamiento C/8-H. La presencia del sustituyente bicíclioamina voluminosa en la posición C-7 impide el eflujo activo, un mecanismo de la resistencia a fluoroquinolonas. Los estudios *in vitro* demostraron que la resistencia a la moxifloxacino se desarrolla lentamente, por mutaciones de fases múltiples. Se demostró una frecuencia de resistencia muy baja (10^{-7} a 10^{-10}). La exposición seriada de microorganismos a concentraciones a seguir de la concentración inhibitoria mínima (MIC) demostró solamente un pequeño aumento de los valores de MIC. Se observó resistencia cruzada entre quinolonas. Sin embargo, algunos microorganismos gram-positivos y anaerobios resistentes a otras quinolonas son sensibles a la moxifloxacino.
• Efecto sobre la flora intestinal en humanos: En dos estudios con voluntarios, se observaron las siguientes modificaciones en la flora intestinal después de la administración oral de moxifloxacino. *E. coli, Bacilus spp., Bacteroides vulgatus, Enterococci* y *Klebsiella spp.* se redujeron, así como los anaerobios *Bifidobacterium. Eubacterium* y *Peptostreptococcus.* Estas modificaciones volvieron a la normalidad dentro de dos semanas. La toxina de *Clostridium difficile* no se encontró.
• Propiedades Farmacocinéticas
• Absorción y biodisponibilidad: Después de la administración oral, la moxifloxacino es rápida y casi completamente absorbida. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 91%.
La farmacocinética es lineal en dosis únicas en la franja de 50 - 1200 mg y hasta 600 mg administrados una vez al día durante 10 días. El estado de equilibrio se alcanza dentro de 3 días. Después de una dosis oral de 400 mg se alcanzan concentraciones máximas de 3,1 mg/L dentro de 0,5 - 4 hs después de la administración. Las concentraciones plasmáticas máxima y mínima en el estado de equilibrio (400 mg una vez al día) fueron de 3,2 y 0,6 mg/L, respectivamente.
La administración concomitante de moxifloxacino con alimentos prolonga ligeramente el tiempo para alcanzar las concentraciones máximas en aproximadamente 2 horas y reduce ligeramente las concentraciones máximas en aproximadamente un 16%. La extensión de la absorción permaneció inalterada. Como la AUC/MIC prevé mejor la eficacia antimicrobiana de quinolonas, este efecto no es clínicamente relevante. Por lo tanto, la moxifloxacino puede ser administrada independientemente de las comidas.
Después de una única infusión intravenosa de 400 mg de 1 hora se alcanzaron concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 4,1 mg/L en el final de la infusión, lo que corresponde a un aumento medio de aproximadamente 26% con relación a la administración oral. La exposición al fármaco en términos de AUC en un valor de aproximadamente 39 mg.h/L es solamente un poco mayor comparado con la exposición después de la administración oral (35 mg.h/L) de acuerdo con la biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 91%. Después de la administración intravenosa múltiple (infusión de 1 h), las concentraciones plasmáticas máxima y mínima en el estado de equilibrio (400 mg una vez al día) estaban entre 4,1 a 5,9 y 0,43 a 0,84 mg/L, respectivamente. En el estado de equilibrio la exposición al fármaco dentro del intervalo de administración es aproximadamente 30% mayor que después de la primera dosis. En pacientes se observaron concentraciones medias en el estado de equilibrio de 4,4 mg/L en el final de la infusión de 1 h.
• Distribución: La moxifloxacino se distribuye muy rápidamente para el espacio extravascular. La exposición al fármaco en términos de AUC (AUC_{norm} = 6 Kg.h/L) es elevada, con un volumen de distribución en el estado de equilibrio (V_{ss}) de aproximadamente 2 L/Kg. En la saliva pueden alcanzarse concentraciones máximas mayores que en el plasma. En experimentos *in vitro* y *ex vivo* se determinó una ligación a proteínas de aproximadamente 45% en una franja de 0,02 a 2 mg/L independiente de la concentración del fármaco. La moxifloxacino se liga principalmente a la albúmina sérica. En consecuencia de este valor bajo se observan concentraciones libres máximas > 10 x MIC.
La moxifloxacino alcanza concentraciones elevadas en tejidos como pulmones (fluido epitelial, macrófagos alveolares, tejido biótico), los senos(seno maxilar y etimoides, pólipos nasales) y lesiones inflamadas (fluido de vesículas por cantáridas), donde se obtienen concentraciones totales que exceden las concentraciones plasmáticas. Concentraciones altas del fármaco libre se miden en el líquido corporal intersticial (saliva, intramuscular, subcutánea). Además, se detectaron altas concentraciones del fármaco en los tejidos y fluidos abdominales y en el tracto genital femenino. Las concentraciones máximas y las razones de concentración local vs. plasmática para varios tejidos objetivo proporcionaron resultados comparables para ambos modos de administración después de una dosis única de 400 mg de moxifloxacino.
- Metabolismo: La moxifloxacino sufre biotransformación de Fase II y es excretada por las vías renal y biliar/fecal en la forma de fármaco inalterado, así como en la forma de un conjugado de sulfo-compuesto (M1) y un glucurónido (M2). M1 y M2 son los únicos metabolitos relevantes en humanos y ambos son microbiológicamente inactivos. No se observaron interacciones farmacocinéticas metabólicas *in vitro* o en estudios clínicos de Fase I con otros fármacos que sufren biotransformación de Fase I envolviendo las enzimas del citocromo P-450.
Independiente de la vía de administración, los metabolitos M1 y M2 se encuentran en el plasma en concentraciones más bajas que el compuesto madre. Investigaciones preclínicas estudiaron adecuadamente ambos metabolitos excluyendo de este modo, potenciales implicaciones con relación a la seguridad y tolerabilidad.
- Eliminación: La moxifloxacino es eliminada del plasma con una vida media terminal de aproximadamente 12 horas. El clearance medio aparente de todo el organismo después de una dosis de 400 mg varía entre 179 y 246 mL/min. El clearance renal fue de 24 - 53 mL/min, sugiriendo reabsorción tubular parcial del fármaco en los riñones. La administración concomitante de ranitidina y probenecid no modificó el clearance renal del fármaco.
El balance de masa del compuesto madre y de los metabolitos de Fase II de moxifloxacino proporcionó una recuperación casi completa del 96 - 98%, independiente de la vía de administración, con ninguna indicación de metabolismo oxidativo.
- Pacientes Geriátricos: La farmacocinética de la moxifloxacino no se vé afectada por la edad.
- Sexo: Hubo una diferencia del 33% en la farmacocinética (AUC, C_{max}) de la moxifloxacino entre hombres y mujeres. La absorción del fármaco no fue afectada por el sexo. Estas diferencias en la AUC y en la C_{max} se atribuyeron más a diferencias en el peso corporal que al sexo. Las mismas no se consideran clínicamente relevantes.
- Diferencias étnicas: Se examinaron posibles diferencias étnicas en caucasianos, japoneses, negros y otros grupos étnicos. No pudieron detectarse diferencias interétnicas clínicamente relevantes en el perfil farmacocinético.
- Niños y adolescentes: La farmacocinética de la moxifloxacino no fue estudiada en pacientes pediátricos.
- Pacientes con trastornos renales: La farmacocinética de la moxifloxacino no se modifica significativamente por la modificación renal (inclusive para depuración de creatinina < 30 mL/min/1,73 m^2) y en pacientes en diálisis crónica, es decir, hemodiálisis y diálisis peritoneal ambulatoria continua.
- Pacientes con trastornos hepáticos: Las concentraciones plasmáticas de moxifloxacino de pacientes con modificación hepática leve a grave (Child-Pugh A a C) no revelaron diferencias clínicamente relevantes en comparación con voluntarios saludables o pacientes con función hepática normal, respectivamente (véase Advertencias y Precauciones para uso en pacientes con cirrosis hepática).
- Datos de seguridad preclínicos
En un estudio de tolerabilidad realizado en perros, no se observaron signos de intolerancia local cuando la moxifloxacino fue administrada intravenosamente. Después de la inyección intraarterial se observaron modificaciones inflamatorias envolviendo el tejido blando periarterial sugiriendo que la administración intraarterial de moxifloxacino debe ser evitada.
- Carcinogenicidad, mutagenicidad: A pesar de que no se hayan realizado estudios convencionales de largo plazo para determinar el potencial carcinogénico de la moxifloxacino, el fármaco fue sometido a varias pruebas genotóxicas *in vitro* e *in vivo*. Además, fue realizado un bioensayo aceleradoparacarcinogénesis humana (ensayo de iniciación/promoción) en ratones. Se obtuvieron resultados negativos en 4 linajes de la prueba de Ames, en el ensayo de mutación HPRT en células de ovario de hámster chino y en el ensayo UDS en hepatocitos primarios de ratones. Como con otras quinolonas, la prueba de Ames con TA102, fue positiva y la prueba *in vitro* en las células v79 de hámster chino presentó anormalidades cromosómicas en altas concentraciones (300 mcg/mL). Sin embargo, en la prueba de micronúcleos en el ratón fue negativa. Un ensayo ***in vivo*** adicional, el ensayo letal dominante en el ratón, también fue negativo. Se concluye que los resultados ***in vivo*** negativos reflejan adecuadamente la situación ***in vivo*** en términos de genotoxicidad. No se encontró ninguna evidencia de carcinogenicidad en un ensayo de iniciación/promoción en ratones.
- ECG: La moxifloxacino en concentraciones elevadas inhibe la corriente de potasio rectificadora tardía del corazón y puede, consecuentemente, prolongar el intervalo QT. Estudios toxicológicos realizados en perros usando dosis orales de ≥ 90 mg/Kg llevando a concentraciones plasmáticas ≥ 16 mg/L causaron prolongamientos del intervalo QT, pero no arritmias. Solamente después de la administración intravenosa acumulativa muy alta de más de 50 veces la dosis humana (> 300 mg/Kg), llevando a concentraciones plasmáticas de ≥ 200 mg/L (más de 30 veces el nivel terapéutico después de la administración intravenosa), se observaron arritmias ventriculares reversibles, no fatales.
- Artrotoxicidad: Se conoce que las quinolonas causan lesiones en el cartílago de las mayores articulaciones diartrodiales en animales inmaduros. La menor dosis oral de moxifloxacino causando toxicidad articular en perros jóvenes fue cuatro veces mayor que la dosis terapéutica máxima recomendada (400 mg/persona de 50 Kg) en una base de mg/Kg, con concentraciones plasmáticas dos a tres veces mayores que aquellas en la dosis terapéutica recomendada.
- Toxicidad reproductiva: Estudios reproductivos realizados en ratones, conejos y monos indican que ocurre transferencia placentaria de moxifloxacino. Estudios en ratas (orales e i.v.) y monos (oral) no presentaron evidencias de teratogenicidad o comprometimiento de la fertilidad después de la administración de moxifloxacino. Malformaciones esqueléticas fueron observadas en conejos que fueron tratados con una dosis intravenosa de 20 mg/Kg. Este resultado de estudio es consistente con los efectos conocidos de las quinolonas sobre el desarrollo esquelético (véase Item "Embarazo y lactación"). Hubo un aumento de la incidencia de abortos en monos y conejos en concentraciones terapéuticas humanas. En ratones, pesos fetales reducidos, aumento de pérdida prenatal, duración de la gestación ligeramente aumentada y actividad espontánea aumentada de algunas crías machos y hembras se observaron en dosis que fueron 63 veces mayores que la dosis máxima recomendada en una base de mg/Kg con concentraciones plasmáticas en la franja de la dosis terapéutica humana.

4. CONTRAINDICACIONES

• Hipersensibilidad conocida a la moxifloxacino o a cualquier componente de la fórmula o a otras quinolonas; • Embarazo y lactancia; • Este medicamento está contraindicado para menores de 18 años de edad; • 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 moxifloxacino. Por razones de seguridad medicamentosa, moxifloxacino está contraindicado en pacientes con: • Prolongación del QT congénita o adquirida y documentada; • Alteraciones electrolíticas, particularmente hipocalemia no corregida; • Bradicardia clínicamente relevante; • Insuficiencia cardíaca clínicamente relevante con reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda; • Historial previo de arritmias sintomáticas.
Moxifloxacino no debe administrarse simultáneamente con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. Debido a que los datos clínicos son limitados, moxifloxacino también está contraindicado en pacientes con alteración de la función hepática (Child Pugh C) y en pacientes con un aumento de transaminasas 5 veces por encima del límite superior de la normalidad.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Debe valorarse el riesgo beneficio del tratamiento con moxifloxacino, especialmente en infecciones de poca gravedad, en el contexto de la información contenida en esta sección.
Las fluoroquinolonas, incluida la moxifloxacino, se han asociado con reacciones adversas serias, potencialmente irreversibles, de diferentes sistemas corporales que pueden ocurrir juntas en el mismo paciente.
Reacciones de Hipersensibilidad / reacciones alérgicas
Serias reacciones anafilácticas han sido reportadas con el uso de quinolonas incluida la moxifloxacino, algunas después de la primera administración. Algunas de estas reacciones fueron acompañadas por colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, hormigueo, edema faríngeo o facial, disnea, urticaria y picazón. Reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento inmediato con epinefrina. En casos muy raros, reacciones anafilácticas pueden progresar hasta el shock, potencialmente letal. En la primera aparición de una erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad el tratamiento con moxifloxacino debe interrumpirse y debe instituirse el tratamiento médico necesario, como por ejemplo oxígeno, esteroides intravenosos e intubación.
Prolongación del intervalo QTc y condiciones clínicas potencialmente relacionadas con la prolongación del intervalo QTc
La moxifloxacino mostró prolongar el intervalo QT del electrocardiograma de algunos pacientes. En el análisis de los ECGs obtenidos en ensayos clínicos, la prolongación del intervalo QTc con moxifloxacino fue 6 mseg ± 26 mseg. Las mujeres tienden a presentar un intervalo QTc basal más largo en relación con los hombres, por lo que pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el QTc. Pacientes adultos mayores también pueden ser más susceptibles a los medicamentos asociados a efectos sobre el intervalo QT. El valor de la prolongación del intervalo QT puede aumentar si se incrementan las concentraciones de moxifloxacino. Por ello la dosis y la velocidad de infusión (400 mg en 60 minutos) no deben ser excedidas.
Por lo tanto, el tratamiento con moxifloxacino debe ser evitada, por falta de experiencia clínica, en las siguientes situaciones con presencia de factores de riesgo: • Prolongación conocida del intervalo QT; • Arritmias ventriculares incluyendo *torsade de pointes* debido a que la prolongación del intervalo QT puede conducir a un mayor riesgo de estas situaciones • Las condiciones proarrítmicas en curso, como la bradicardia clínicamente significativa y la isquemia miocárdica aguda; • Hipokalemia o hipomagnesemia no corregida; • Clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol), agentes antiarrítmicos. • Otros fármacos que prolongan el intervalo QT, como cisapride, entromicina, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos. No se observó un incremento en la mortoledad o mortalidad cardiovascular por prolongamiento del intervalo QTc en el tratamiento con moxifloxacino en estudios clínicos controlados con más de 15.500 pacientes. A su vez, no se verificaron casos de mortalidad en estudios observacionales post-comercialización de más de 18.000 pacientes. En pacientes en tratamiento con moxifloxacino se debe utilizar con precaución aquellos medicamentos con potencial para reducir los niveles de potasio. En los pacientes con cirrosis hepática leve, moderada o grave, las alteraciones metabólicas asociadas con insuficiencia hepática pueden conducir a la prolongación del intervalo QT. Monitorear el ECG en pacientes con cirrosis hepática tratados con moxifloxacino.
Trastornos hepáticos graves
Casos de hepatitis fulminante potencialmente llevando a la insuficiencia hepática (incluyendo casos fatales) fueron relatados con moxifloxacino (véase Item "Reacciones adversas"). Se debe advertir a los pacientes y/o familiares, que consulten con su médico antes de continuar con el tratamiento, si aparecen signos o síntomas de hepatitis fulminante, como una rápida aparición de astenia asociada con ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática.
En caso de aparición de indicios de alteración hepática, deben realizarse pruebas/investigaciones de la función hepática.
Reacciones cutáneas vesiculares graves
Se relataron casos de reacciones ampollosas de la piel como síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica con el uso de moxifloxacino (véase Item "Reacciones adversas"). En caso de ocurrencia de reacciones cutáneas y/o de la mucosa, los pacientes y/o familiares deben ser orientados a consultar a sus médicos inmediatamente antes de continuar el tratamiento.
Efectos en el SNC
Las fluoroquinolonas, incluyendo la moxifloxacino, se han asociado con un mayor riesgo de reacciones en el sistema nervioso central (SNC), incluyendo: convulsiones y aumento de la presión intracraneal (incluyendo pseudotumor cerebri). Por ello, deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos del SNC o en presencia de otros factores de riesgo que puedan tener una predisposición a padecer convulsiones o una reducción en el umbral de las mismas. En el caso de convulsiones, se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino e instaurar las medidas adecuadas. Como con todas las fluoroquinolonas, deben usarse cuando los beneficios del tratamiento excedan los riesgos en pacientes con trastornos conocidos o sospechosos del SNC (por ejemplo, arteriosclerosis cerebral grave, epilepsia) o en presencia de otros factores de riesgo que pueden predisponer a convulsiones o disminuir el umbral.
Diarrea asociada al uso de antibióticos incluido colitis
Se han notificado casos de diarrea asociada a antibióticos (AAD) y colitis asociada a antibióticos (AAC), incluyendo colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a Clostridium difficile (CDAD) en asociación con el uso de antibióticos de amplio espectro, moxifloxacino incluido; pudiendo variar su gravedad desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon dando lugar al crecimiento excesivo de C. difficile. C. difficile produce las toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD. Las cepas productoras de hipertoxina de C. difficile causan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. CDAD debe ser considerada en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso del antibacteriano. Es necesario un historial médico cuidadoso, ya que se ha informado que CDAD se produce durante dos meses después de la administración de agentes antibacterianos. Si se sospecha o confirma AAD o AAC, debe suspenderse el tratamiento en curso con agentes antibacterianos, incluyendo moxifloxacino, y se deben iniciar inmediatamente medidas terapéuticas adecuadas. Además, deben tomarse las medidas adecuadas de control de las infecciones a fin de reducir el riesgo de transmisión. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en pacientes que desarrollen diarrea grave.
Exacerbación de miastenia gravis
Las fluoroquinolonas, incluyendo la moxifloxacino, tienen actividad bloqueante neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis. Las reacciones adversas graves post-comercialización, incluidas las muertes y la necesidad de apoyo ventilatorio, se han asociado con el uso de fluoroquinolonas en pacientes con miastenia gravis. Se debe evitar el tratamiento con moxifloxacino, en pacientes con historia conocida de miastenia gravis.
Inflamación de tendones, rotura de tendones
Las fluoroquinolonas, incluida la moxifloxacino, se han asociado con un mayor riesgo de tendinitis y rotura del tendón en todas las edades. Esta reacción adversa afecta con más frecuencia al tendón de Aquiles, y también se ha informado en el manguito rotador (el hombro), la mano, el bíceps, el pulgar y otros tendones. La tendinitis o ruptura del tendón puede ocurrir dentro de horas, días o varios meses después de iniciar la terapia moxifloxacino. La tendinitis y la ruptura del tendón pueden ocurrir bilateralmente.
El riesgo de desarrollar tendinitis asociada a la fluoroquinolona y la ruptura del tendón se incrementa en pacientes mayores de 60 años, en pacientes que toman corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. Otros factores que pueden aumentar independientemente el riesgo de ruptura del tendón incluyen la actividad física extenuante, insuficiencia renal y trastornos del tendón previos tales como artritis reumatoide. Tendinitis y ruptura del tendón también se han producido en pacientes que toman fluoroquinolonas que no tienen los factores de riesgo anteriores. Al primer signo de dolor o inflamación, los pacientes deben interrumpir el tratamiento con moxifloxacino, guardar reposo de la(s) extremidad(es) afectada(s) y consultar inmediatamente con su médico para iniciar el tratamiento adecuado del tendón afectado (por ejemplo, inmovilización).
Fotosensibilidad / fototoxicidad
Las quinolonas demostraron causar reacciones de fotosensibilidad / fototoxicidad moderadas a severas, las cuales pueden manifestarse como reacciones exageradas de quemadura solar (por ejemplo, ardor, eritema, exudación, vesículas, ampollas, edema) en áreas expuestas a la luz (típicamente la cara, área "V" del cuello, superficies antebrazos y manos), después de la exposición al sol o a la luz UV. Sin embargo, estudios han demostrado que moxifloxacino tiene un riesgo menor para inducir fotosensibilidad. Se debe orientar a los pacientes para evitar exposición tanto a la irradiación UV como a la luz solar.
Enfermedad inflamatoria pélvica complicada
No se recomienda el tratamiento con comprimidos recubiertos de 400 mg de moxifloxacino en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica complicada (por ejemplo, asociada a absceso tubo ovárico o pélvico), cuando el tratamiento intravenoso sea considerado necesario. La enfermedad inflamatoria pélvica puede ser causada por Neisseria gonorrhoeae resistente a fluoroquinolonas. Debido a la prevalencia generalizada y creciente de infecciones por Neisseria gonorrhoeae resistente a las fluoroquinolonas, la monoterapia con moxifloxacino debe ser evitada en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica complicada, salvo si N. gonorrhoeae resistente a fluoroquinolonas puede ser excluida. Si N. gonorrhoeae resistente a fluoroquinolonas no está excluida, se debe considerar la adición de un antibiótico apropiado (p ej. cefalosporina) que es regularmente activo contra N. gonorrhoeae para la terapia empírica con moxifloxacino.
Infección por MRSA
La moxifloxacino no se recomienda en el tratamiento de infecciones MRSA (Staphylococcus aureus resistente a la meticilina). En casos de infección por MRSA confirmada o sospechosa, se debe iniciar un tratamiento con un agente antibacteriano apropiado (véase "Propiedades Farmacodinámicas").
Interferencias con pruebas biológicas
La moxifloxacino puede interferir en cultivo (actividad in vitro) de Mycobacterium spp. por supresión del crecimiento de la micobacteria, llevando a resultados falso negativo en muestras de pacientes que estaban tomando moxifloxacino.
Neuropatía periférica
Casos de polineuropatía axonal sensorial o sensorio-motriz que afecta a axones pequeños y / o grandes resultando en parestesia, hipoestesia, disestesia o debilidad fueron relatados en pacientes que recibieron quinolonas incluyendo moxifloxacino. Pacientes en tratamiento con moxifloxacino deben ser orientados a informar al médico antes de continuar el tratamiento si se desarrollan síntomas de neuropatía tales como dolor, sensación de quemazón, hormigueo, somnolencia, entumecimiento y / o debilidad u otras alteraciones de la sensación incluyendo tacto ligero, dolor, temperatura, sentido de posición y sensación vibratoria (véase Item "Reacciones Adversas"). Los síntomas pueden aparecer poco después del inicio del tratamiento con moxifloxacino y pueden ser irreversibles en algunos pacientes. Suspender el tratamiento inmediatamente. Evite las quinolinas, incluyendo la moxifloxacino, en pacientes que han experimentado previamente neuropatía periférica.
Reacciones psiquiátricas
Las fluoroquinolonas, incluyendo la moxifloxacino, pueden causar reacciones del SNC como nerviosismo, ansiedad, pesadillas, paranoia, manera, confusión, temblores, alucinaciones. En casos muy raros, depresión o reacciones psicóticas pueden evolucionar para pensamientos suicidas o comportamiento autodestructivo como intentos de suicidio (véase Item "Reacciones Adversas"). En los casos en que el paciente desarrolle estas reacciones, la moxifloxacino debe ser descontinuada y deben instituirse medidas apropiadas. Se recomienda cautela, en el caso que la moxifloxacino sea utilizada en pacientes psicóticos o en pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica.
Alteraciones visuales
Los pacientes deben ser orientados a buscar un oftalmólogo inmediatamente en caso de modificaciones en la visión o algún otro síntoma ocular.
Trastornos de la glucosa en la sangre
Así como con todas las fluoroquinolonas, disturbios en la glucosa sanguínea, incluyendo tanto hipoglucemia como hiperglucemia, fueron relatados con moxifloxacino. En pacientes tratados con moxifloxacino, ocurrió disglucemia principalmente en pacientes diabéticos adultos mayores recibiendo tratamiento concomitante con un agente hipoglucemiante oral (por ejemplo, sulfonilurea) o con insulina. En pacientes diabéticos, se recomienda cuidadoso monitoreo de la glucosa sanguínea (véase Item "Reacciones Adversas"). Si se produce una reacción hipoglucémica, se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino y comenzar de inmediato el tratamiento adecuado.
Insuficiencia renal
Los pacientes de edad avanzada con alteración renal deben usar moxifloxacino con precaución si son incap