Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4162

BUENOS AIRES, 19 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017399-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER SCHERING PHARMA AG., representada por BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PROMIRA / MOXIFLOXACINO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg, aprobada por Certificado Nº 48.394.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 4162

Que a fojas 288 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada PROMIRA / MOXIFLOXACINO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg, aprobada por Certificado Nº 48.394 y Disposición Nº 7110/99, propiedad de la firma BAYER SCHERING PHARMA AG., representada por BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 196 a 215, 217 a 236 y 238 a 257.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7110/99 los prospectos autorizados por las fojas 196 a 215, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4162

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 48.394 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al Interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-017399-11-0

DISPOSICION Nº 4162

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....4162..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 48.394 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAYER SCHERING PHARMA AG., representada por BAYER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: PROMIRA / MOXIFLOXACINO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 7110/99.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-007044-99-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 2233/12.-	Prospectos de fs. 196 a 215, 217 a 236 y 238 a 257, corresponde desglosar de fs. 196 a 215.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER SCHERING PHARMA AG., representada por BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 48.394 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....19 JUL 2012.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-017399-11-0

DISPOSICIÓN Nº 4162

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

A.N.M.A.T. FOLIO 196 MESA DE ENTRADAS

PROMIRA®

MOXIFLOXACINO 400 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada — Industria Alemana

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Moxifloxacino .... 400,0 mg

(Como clorhidrato).

Celulosa microcristalina .... 136,0 mg

Croscaramelosa sódica .... 32,0 mg

Monohidrato de lactosa .... 68,0 mg

Estearato de magnesio .... 6,0 mg

Oxido férrico .... 0,3 -0,42 mg

Hipromelosa .... 9,0 -12,6 mg

Macrogol 4000 .... 3,0 - 4,2 mg

Dióxido de titanio .... 2,7-3,78 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico.

DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICOS

Como sucede con otras quinolonas, los principales órganos blanco para la toxicidad de moxifloxacino fueron el sistema hematopoyético (hipocelularidad de la médula ósea en perros y monos), el sistema nervioso central (convulsiones en monos) e hígado (elevación de las enzimas hepáticas, necrosis celular aislada en ratas, perros y monos). Estos cambios se observaron con frecuencia después de administrar altas dosis de moxifloxacino o de tratamientos prolongados.

En un estudio de tolerabilidad local realizado en perros no se observaron signos de intolerancia local cuando se administró moxifloxacino por vía endovenosa. Después de la inyección intraarterial se observaron cambios inflamatorios que afectaban a las partes blandas periarteriales, sugiriendo que debía evitarse la administración de moxifloxacino por esta vía.

Carcinogenicidad, mutagenicidad: aunque no se realizaron estudios convencionales a largo plazo para determinar el potencial carcinogénico del moxifloxacino, se realizaron numerosos estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo. Además, se realizó un bioensayo acelerado para carcinogénesis humana (ensayo de iniciación / promoción) en ratas. Se obtuvieron resultados negativos en 4 cepas en la prueba de Ames, en el ensayo de mutación HPRT en células ováricas de hámster chino y en el ensayo UDS en hepatocitos primarios de rata. Como sucede con otras quinolonas, la prueba de Ames con TA 102 fue positiva y la prueba in vitro en células v79 de hámster chino mostraron anomalías cromosómicas en concentraciones elevadas (300 mcg/ml). No obstante, el ensayo de

BAYER S.A. SILVIA PATRIZIO APODERADA BAYER S.A. — VERÓNICA CASARO FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

A.N.M.A.T. FOLIO 197 MESA DE ENTRADAS

micronúcleos in vivo en el ratón fue negativo. Otro ensayo in vivo – la prueba de letalidad dominante en el ratón – también fue negativo. Se concluye que los resultados negativos in vivo reflejan adecuadamente la situación in vivo en términos de genotoxicidad. No se observaron evidencias de carcinogenicidad en un ensayo de iniciación / promoción en ratas.

Fototoxicidad: el moxifloxacino es muy fotoestable y su potencial de fotogenotoxicidad es muy bajo. En modelos in vitro y en animales, el moxifloxacino tendría menos potencia que otras quinolonas para inducir fototoxicidad y fotogenotoxicidad. Se demostró que algunas quinolonas aumentan la acción de la fotocarcinogenicidad inducida por UV-A cuando se administran simultáneamente a ratones expuestos a la luz ultravioleta. No se realizaron estudios de fotocarcinogenicidad con moxifloxacino. La ausencia de potencial fototóxico se confirmó en un estudio de Fase I realizado en voluntarios.

ECG: en concentraciones elevadas, el moxifloxacino es un inhibidor de la corriente rectificadora tardía de potasio del corazón y, en consecuencia, podría causar prolongación del intervalo QT. Estudios toxicológicos realizados en perros con dosis orales ≥ 90 mg/kg, que producen concentraciones plasmáticas ≥ 16 mg/l, provocaron prolongación de los intervalos QT pero no arritmias. Sólo después de la administración intravenosa acumulativa de dosis muy elevadas, más de 50 veces superiores a la dosis humana (> 300 mg/kg), que produjeron concentraciones plasmáticas ≥ 200 mg/l (más de 30 veces superiores al nivel terapéutico después de la administración intravenosa), se produjeron arritmias ventriculares reversibles, no fatales.

Oculotoxicidad: las pruebas de toxicidad en ratas y monos (administración repetida durante 6 meses) no revelaron indicios de riesgo oculotóxico. En perros, las dosis orales elevadas (≥ 60 mg/kg) que produjeron concentraciones plasmáticas ≥ 20 mg/l produjeron cambios en el electrorretinograma y en casos aislados, atrofia de la retina.

Artrotoxicidad: las quinolonas producen lesiones en los cartílagos de las diartrosis o articulaciones móviles en animales inmaduros. La menor dosis oral de moxifloxacino que provocó toxicidad articular en perros jóvenes fue cuatro veces más elevada que la dosis terapéutica máxima recomendada (400 mg/individuo de 50 kg) calculada en mg/kg, con concentraciones plasmáticas dos a tres veces mayores que las observadas con la dosis terapéutica recomendada.

Toxicidad reproductiva: estudios reproductivos realizados en ratas, conejos y monos indican que se produce transferencia placentaria de moxifloxacino. Estudios en ratas (administración oral e IV) y monos (administración oral) no mostraron evidencias de teratogenicidad o alteración de la fertilidad después de la administración de moxifloxacino. Se observaron malformaciones esqueléticas en conejos que habían sido tratados con una dosis intravenosa de 20 mg/kg. El resultado de este estudio es congruente con los efectos conocidos de las quinolonas sobre el desarrollo esquelético. Se observó aumento de la incidencia de abortos en monos y conejos en las concentraciones utilizadas en seres humanos. En ratas, se observó disminución del peso fetal, aumento de las pérdidas prenatales, leve prolongación de la duración de la preñez y aumento de la actividad espontánea en algunas crías de ambos sexos cuando se utilizaron dosis hasta 63 veces mayores que la dosis máxima recomendada, calculada en mg/kg, con concentraciones plasmáticas en el rango de la dosis terapéutica para seres humanos.

VERONICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 198 MESA DE ENTRADAS

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Moxifloxacino es un antibiótico 8- metoxi-fluoroquinolónico de amplio espectro y acción bactericida. Moxifloxacino posee actividad *in vitro* frente a un amplio rango de microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos, anaerobios, bacterias ácidoresistentes y atípicas como *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Legionella*.

Moxifloxacino es eficaz frente a bacterias resistentes a ß-lactámicos y macrólidos. En estudios en modelos animales de infección se ha demostrado una gran actividad *in vivo*.

La acción bactericida resulta de la interferencia con las topoisomerasas II y IV. Las topoisomerasas son enzimas esenciales que controlan la estructura del ADN y ayudan a la replicación, reparación y transcripción del mismo.

La acción bactericida de moxifloxacino es dependiente de la concentración. Las concentraciones bactericidas mínimas son generalmente similares a las concentraciones inhibitorias mínimas.

Los mecanismos de resistencia que inactivan a las penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos y tetraciclinas no interfieren en la actividad antibacteriana de moxifloxacino. No hay resistencia cruzada entre moxifloxacino y estos agentes. Hasta la fecha, no se ha observado resistencia mediada por plásmidos.

Al parecer, el radical C8-metoxi contribuye a la mayor actividad y menor selección de mutantes resistentes de las bacterias grampositivas, en comparación con el radical C8-H. La presencia del sustituyente voluminoso bicicloamino en la posición C-7 evita el eflujo activo, un mecanismo de resistencia a las fluoroquinolonas.

Se ha demostrado una frecuencia de resistencia muy baja (10-7 - 10-10). Los estudios in vitro han demostrado que la resistencia a moxifloxacino se desarrolla lentamente por mutaciones de múltiples pasos.

Las exposiciones en serie de microorganismos a moxifloxacino en concentraciones inferiores a la CIM sólo mostraron un pequeño aumento en los valores de CIM. Se observó resistencia cruzada entre quinolonas. Sin embargo, algunos microorganismos Gram-positivos y anaerobios resistentes a otras quinolonas son sensibles a moxifloxacino.

Efecto sobre la flora intestinal en seres humanos: en dos estudios realizados en voluntarios, se observaron los siguientes cambios en la flora intestinal después de la administración oral de moxifloxacino. Disminuyeron las concentraciones de *E. coli*, subespecies de *Bacillus*, *Bacteroides vulgatus*, *enterococos* y subespecies de *Klebsiella*, así como de los anaerobios *Bifidobacterium*, *Eubacterium* y *Peptostreptococcus*. Estos cambios se normalizaron en dos semanas. No se detectó toxina de *Clostridium difficile*.

Datos de sensibilidad *in vitro:*

Sensible	**Intermedia**	**Resistente**
Bacterias grampositivas		
Gardnerella vaginalis		

Ricardo Gutiérrez 3552 - (B1605EHD) Munro
BAYER S.A.
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N°

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3552 - (B1605EHD) Munro

A.N.M.A.T. FOLIO 199 MESA DE ENTRADAS

Sensible	Intermedia	Resistente
Bacterias grampositivas		
*Streptococcus pneumoniae** incluidas las cepas multirresistentes de streptococcus pneumoniae [MDRSP] incluidas las cepas conocidas como PRSP (*S. pneumoniae* resistente a penicilinas) y las resistentes a dos o más de los antibióticos siguientes: penicilina (CMI ≥2 µg/ml), cefalosporinas de 2ª generación (p. ej., cefuroxima), macrólidos, tetraciclinas y trimetoprima/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/ofloxacino) +
Cepas de estafilococos coagulasa negativos (*S. cohnii, S. epidermidis, S. haemolyticus*, S. *hominis*, *S. saprophyticus*, *S. simulans*) sensibles a meticilina.		Cepas de estafilococos coagulasa negativos (S. *cohnii*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. simulans*) resistentes a meticilina

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL

A.N.M.A.T. FOLIO 200

Sensible	Intermedia	Resistente
Bacterias grampositivas		
	*Enterococcus faecalis** (sólo cepas sensibles a vancomicina, gentamicina)	
	*Enterococcus avium**	
	*Enterococcus faecium**	

*/** La eficacia clínica se ha demostrado con cepas sensibles en las indicaciones clínicas aprobadas

+ Promira® no se recomienda para el tratamiento de infecciones por *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM). En caso de sospecha o confirmación de infección debido al SARM, se debe iniciar el tratamiento con un agente antibacteriano adecuado.

Sensible	Intermedia	Resistente
Bacterias gramnegativas		
Haemophilus influenzae (incluidas las cepas ß-lactamasa positivas y negativas) *		
Haemophilus parainfluenzae *		
Moraxella catarrhalis (incluidas las cepas ß-lactamasa positivas y negativas) *		
Bordetella pertussis		
Legionella pneumophilia	*Escherichia coli* *	
Acinetobacter baumanii	*Klebsiella pneumoniae* *	
	Klebsiella oxytoca	
	*Citrobacter freundii**	
	Especies de *Enterobacter* (*E. aerogenes, E. intermedius, E. sakazaki*)	
	Enterobacter cloacae *	
	Pantoea agglomerans	
		Pseudomonas aeruginosa
	Pseudomonas fluorescens	

BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL
SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.

A.N.M.A.T. POLIO 201 MESA DE ENTRADAS

Sensible	Intermedia	Resistente
Bacterias gramnegativas		
	Burkholderia cepacia	
	Stenotrophomonas maltophilia	
	Proteus mirabilis *	
Proteus vulgaris		
	Morganella morganii	
	Neisseria gonorrhoea **	
	Especies de *Providencia* (*P. rettgeri, P. stuartii*)	

*/** La eficacia clínica se ha demostrado con cepas sensibles en las indicaciones clínicas aprobadas

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

*/** La eficacia clínica se ha demostrado con cepas sensibles en las indicaciones clínicas aprobadas

Sensible	Intermedia	Resistente
Microorganismos atípicos		
*Chlamydia pneumoniae**		

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez
VERONICA CESARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTOR TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 202 MESA DE ENTRADAS

Sensible	Intermedia	Resistente
Microorganismos atípicos		
*Chlamydia trachomatis***		
*Mycoplasma pneumoniae**		
Mycoplasma hominis		
Mycoplasma genitalum		
*Legionella pneumophila**		
Coxiella burnettii		

*/** La eficacia clínica se ha demostrado con cepas sensibles en las indicaciones clínicas aprobadas

La frecuencia de resistencia adquirida puede variar según las regiones geográficas y a lo largo del tiempo para ciertas especies. No obstante, hasta la fecha no se observó este efecto para el moxifloxacino. Se aconseja obtener la información local sobre la resistencia bacteriana, en particular al tratar infecciones graves. La información precedente constituye una guía sobre la probabilidad de que un microorganismo sea susceptible al moxifloxacino.

Comparación de los parámetros PK/PD indirectos de la administración intravenosa y oral de una dosis única de 400 mg de Promira

En los pacientes que precisan hospitalización, los parámetros AUC/CMI90 mayores de 125 y Cmáx / CMI90 de 8 – 10 predicen la curación clínica (Schentag). En los pacientes ambulatorios, estos parámetros indirectos son generalmente menores, es decir, AUC/CMI90 mayor de 30-40 (Dudley y Ambrose).

En la tabla siguiente se exponen los parámetros PK/PD indirectos respectivos, calculados de los datos de dosis únicas de 400 mg de moxifloxacino administrados por vía intravenosa y oral:

Modo de administración	Intravenosa		oral	
Parámetro (mediana)	AUIC [h]	Cmáx/CIM90 a)	AUIC [h]	Cmáx/CIM90
CIM90 0.125 mg/L	313	32.5	279	23.6
CIM90 0.25 mg/L	156	16.2	140	11.8
CIM90 0.5 mg/L	78	8.1	70	5.9

a) 1 h de infusión

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.

BAYER S.A.
Ricardo Gi...
VERÓNICA ...
FARMACÉUTICA
CO-DIR...
MATRÍCULA PROF...

A.N.M.A.T. FOLIO 203 MESA DE ENTRADAS

FARMACOCINÉTICA

Absorción y biodisponibilidad: luego de la administración oral moxifloxacino se absorbe rápido en forma casi completa, la concentración máxima (C_{max}) se alcanza en 0,5-4 horas (t_{max}).

La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente de 91 %.

La farmacocinética es lineal en el rango de 50 a 1200 mg de dosis única y hasta 600 mg una vez al día durante 10 días. El estado de equilibrio se alcanza en 3 días. Después de una dosis oral de 400 mg las concentraciones máximas de 3,1 mg/l se alcanzan en 0,5 - 4 hs. Pico y valle de las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio (400 mg una vez al día) fueron 3,2 y 0,6 mg/l, respectivamente.

La administración concomitante de moxifloxacino, junto con los alimentos prolonga ligeramente el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones máximas en aproximadamente 2 horas y reduce ligeramente las concentraciones máximas en aproximadamente un 16%. El grado de absorción se mantuvo sin cambios. Como AUC / CIM es más predictivo de eficacia para los antibióticos quinolónicos, este efecto es clínicamente no relevante. Por lo tanto, Promira® puede ser administrado independientemente de las comidas.

Distribución: el moxifloxacino se distribuye muy rápidamente a los espacios extravasculares. La exposición farmacológica, reflejada por el AUC (AUC_{norm}=6 kg*h/l) es alta y el volumen de distribución en el estado de equilibrio (V_{SS}) se aproxima a 2 l/kg. En saliva pueden ser alcanzadas concentraciones superiores a las plasmáticas. La unión a las proteínas, establecida en experimentos in vitro e in vivo con un rango de 0,02 mg/l a 2 mg/l se acerca al 45 % y no depende de la concentración farmacológica. El moxifloxacino se une principalmente a la albúmina sérica. Debido a este bajo valor se observaron picos de altas concentraciones de la fracción libre > 10 x CIM. El moxifloxacino alcanza altas concentraciones en los tejidos tales como el pulmón (líquido epitelial, macrófagos alveolares, tejidos bióticos), los senos (maxilar y los senos etmoides, pólipos nasales) y las lesiones inflamadas (líquido de las ampollas por cantáridas), donde las concentraciones totales exceden a las plasmáticas. En los líquidos intersticiales (saliva, intramuscular, subcutáneo) se registran concentraciones elevadas de la fracción libre. Además, los tejidos y líquidos abdominales, así como el aparato genital femenino contienen altas concentraciones del fármaco.

El pico de las concentraciones y los valores de concentración en los tejidos versus en plasma arrojaron resultados comparables para diversos tejidos diana para ambos modos de administración después de una dosis única de moxifloxacino de 400 mg.

Metabolismo: el moxifloxacino sufre biotransformación de Fase II y se excreta a través de las vías renal y biliar/fecal como fármaco inalterado, así como sulfo-compuesto (M1) y glucurónido (M2). M1 y M2 son los únicos metabolitos relevantes en los humanos, ambos son microbiológicamente inactivos. No se han observado, ni *in vitro* ni en Ensayos Clínicos de Fase I, interacciones farmacocinéticas metabólicas con otros medicamentos en los cuales se encontrara involucrado el sistema enzimático de biotransformación del citocromo P-450.

Independientemente de la ruta de administración los metabolitos M1 y M2 son encontrados en plasma en concentraciones inferiores a los de la droga origen. Estudios preclínicos han excluido posibles implicaciones de ambos metabolitos respecto a la seguridad y la tolerabilidad.

SILVIA FABRIZIO APODERADA BAYER S.A.

BAYER S.A. VERÓNICA CASARO FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRICULA PROFESIONAL

A.N.M.A.T. FOLIO 204 MESA DE ENTRADAS

Eliminación: el moxifloxacino se elimina del plasma con una vida media terminal promedio de aproximadamente 12 horas. El clearance total aparente promedio después de una dosis de 400 mg oscila entre 179 a 246 ml/min. El clearance renal asciende a cerca de 24 - 53 ml / min sugiriendo una reabsorción tubular parcial de la droga por los riñones. La administración concomitante de probenecid y ranitidina no alteró el clearance renal de la droga.

Se obtuvo una recuperación casi total de aprox. 96-98% en peso de moxifloxacino de origen y de los metabolitos de la Fase II, independientemente de la vía de administración, sin observar señales de metabolización oxidativa.

Pacientes geriátricos: la farmacocinética de moxifloxacino no se afecta por la edad.

Sexo: hubo una diferencia del 33% en la farmacocinética (AUC, Cmáx) de moxifloxacino entre los varones y las mujeres. El sexo no influyó en la absorción del fármaco. Estas diferencias del AUC y la Cmáx eran atribuibles a diferencias en el peso corporal, más que de género. No se consideran de relevancia clínica.

Diferencias étnicas: las posibles diferencias interétnicas se examinaron entre los grupos blanco, japonés, negro y otros grupos étnicos. No se detectaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes en la farmacocinética.

Niños y adolescentes: no se ha estudiado la farmacocinética del moxifloxacino en los pacientes pediátricos.

Pacientes con insuficiencia renal: la farmacocinética de moxifloxacino no se altera significativamente por la insuficiencia renal (incluyendo clearence de creatinina < 30 ml/min/1.73 m2) ni en los pacientes sometidos a diálisis crónica, es decir, hemodiálisis y diálisis peritoneal ambulatoria continua.

Pacientes con insuficiencia hepática: las concentraciones plasmáticas de moxifloxacino en pacientes con insuficiencia hepática leve a grave (A a C de Child Pugh) no revelaron diferencias clínicas relevantes, comparadas con voluntarios sanos o pacientes con función hepática normal, respectivamente (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" en pacientes con cirrosis hepática).

INDICACIONES

PROMIRA® 400 mg está indicado, en adultos (≥ 18 años de edad), para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas causadas por cepas sensibles:

1) De las vías respiratorias como:

- sinusitis aguda
- exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica
- neumonía adquirida en la comunidad (NAC) incluyendo aquellos causados por cepas multiresistentes *.

2) De la piel y tejidos blandos no complicadas.

3) Enfermedades inflamatorias pélvicas no complicadas (p. ej. infecciones del tracto genital superior femenino, incluyendo salpingitis y endometritis.

BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro VERONICA CASARO FARMACEUTICA CO-DIRECTOR TECNICA MATRICULA PROFESIONAL Nº

SILVIA TARNIZIO APODERADA BAYER S.A. R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

Promira® 400 mg comprimidos recubiertos no se recomienda como tratamiento único de la enfermedad inflamatoria pélvica leve a moderada, pero puede administrarse en combinación con otro agente antibacteriano apropiado (por ejemplo, una cefalosporina), debido a la creciente resistencia a moxifloxacino de *Neisseria gonorrhoeae* a menos que se pueda excluir *Neisseria gonorrhoeae* resistente a moxifloxacino.

4) Infecciones intra-abdominales complicadas incluyendo infecciones polimicrobianas tales como abscesos.

5) Infecciones de piel y de tejidos blandos complicadas (incl. Infecciones de pie diabético).

**) Streptococcus pneumoniae resistente (MDRSP) incluyendo a cepas conocidas como PRSP (Penicilina-resistente S. pneumoniae), y cepas resistentes a dos o mas de los siguientes antibióticos: penicilina (MIC ≥ 2 μg/ml), 2de generación cefalosporinas (p. ej. cefuroximo), macrólidos, tetraciclinas, y trimetoprima /sulfametoxazol.*

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

ADULTOS:

Dosis: Salvo otra indicación médica se recomienda la siguiente dosificación:

1 comprimido de Promira® 400 mg una vez al día para todas las indicaciones y no debe excederse.

Forma de administración: Los comprimidos deben ingerirse enteros con un vaso de agua, con o sin comidas.

Duración del tratamiento: La duración del tratamiento se determinará por la gravedad de la infección o la respuesta clínica. Las recomendaciones generales para el tratamiento de las infecciones son las siguientes:

Infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores:	
Exacerbación aguda de la bronquitis crónica	5 días
Neumonía adquirida en la comunidad	10 días
Sinusitis aguda	7 días
Infecciones de piel y tejidos blandos no complicadas	7 días
Infecciones de piel y tejidos blandos complicadas	7 – 21 días (tiempo total de tratamiento secuencial: tratamiento intravenoso continuado por tratamiento oral)
Enfermedades inflamatorias pélvicas no complicadas	14 días
Infecciones intra-abdominales complicadas	5 – 14 días (tiempo total de tratamiento secuencial: tratamiento intravenoso continuado por tratamiento oral)

Promira® 400 mg se ha estudiado en ensayos clínicos con tratamientos de hasta 21 días (en infecciones complicadas de la piel y estructuras dérmicas).

SILVIA BONIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.440

A.N.M.A.T. FOLIO 206

Pacientes geriátricos: no se precisan ajustes de dosis en los ancianos. (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo")

Niños y adolescentes: la eficacia y seguridad de Promira® en niños y adolescentes no ha sido establecida (ver "Contraindicaciones").

Diferencias étnicas: no se precisa ajuste en diferentes grupos étnicos.

Pacientes con insuficiencia hepática: no se precisa ajuste de dosis en pacientes con disfunción hepática (ver "Advertencias especiales y Precauciones especiales de empleo en pacientes con cirrosis hepática).

Pacientes con insuficiencia renal: no se precisa ajuste de dosis en pacientes con cualquier grado de disfunción renal (incluso con clearance de creatinina $\leq$ 30 ml/min/1,73m²) y en pacientes en diálisis crónica, por ejemplo, hemodiálisis y diálisis peritoneal ambulatoria continua.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al moxifloxacino, a otra quinolona o a alguno de los excipientes.

No administrar en el embarazo y lactancia (Ver: "Advertencias y Precauciones especiales de empleo- Efectos sobre el embarazo y lactancia").

Pacientes menores de 18 años de edad.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

- Promira® ha demostrado prolongar el intervalo QT del electrocardiograma de algunos pacientes.

Ya que las mujeres tienden a tener una linea basal del intervalo QTc más prolongada comparada con la de los hombres, suelen ser más sensibles a medicaciones que prolongan este intervalo. Pacientes ancianos suelen ser asimismo más susceptibles a los efectos de drogas que actúan sobre el intervalo QT. La magnitud de la prolongación QT puede aumentar con concentraciones crecientes de la droga. Por lo tanto, la dosis recomendada no debería excederse.

Sin embargo, en pacientes con neumonía no se ha observado correlación entre las concentraciones plasmáticas de moxifloxacino y la prolongación del intervalo QTc.

La prolongación QT puede llevar a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo "torsade de pointes". No se ha registrado ningún caso de morbimortalidad cardiovascular atribuible a la prolongación QTc con el tratamiento con Promira® en más de 9.000 pacientes, sin embargo, ciertas condiciones predisponentes pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

El tratamiento con Promira® debería evitarse en pacientes con prolongación del intervalo QT, pacientes con hipopotasemia no corregida y en pacientes que reciben agentes antiarrítmicos clase IA (por ejemplo: quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol), debido a falta de experiencia clínica con la droga en esta población de pacientes. Ya que no puede excluirse la aparición de un efecto aditivo sobre el intervalo QT, el Promira® debería ser utilizado con precaución en los siguientes casos:

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.

BAYER S.A.
VERONICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119

- pacientes tratados concomitantemente con drogas que prolongan el intervalo QT como la cisaprida, eritromicina, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos.
- pacientes con actuales condiciones proarrítmicas, tales como bradicardia clínicamente significativa o isquemia miocárdica aguda.
- pacientes con cirrosis hepática donde no pueda excluirse la preexistencia de una prolongación del intervalo QT.
- pacientes mujeres y ancianos, más susceptibles a drogas que prolongan el intervalo QT.
- casos de hepatitis fulminante que potencialmente pueden provocar falla hepática (inclusive fatal) han sido reportados con Promira®. Los pacientes deben ser informados de avisar a su médico antes de continuar el tratamiento, en caso de presentarse los síntomas de una falla hepática.
- Se han reportado casos de reacción de piel y aparición de ampollas tipo síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica con el tratamiento con Promira®. Los pacientes deben estar advertidos antes de continuar con el tratamiento y avisar inmediatamente a su médico en caso de presentarse reacciones en piel y mucosas.
- El tratamiento con quinolonas puede provocar crisis epilépticas. Promira® debe utilizarse con precaución en pacientes donde se sospecha o conocen alteraciones del SNC que puedan predisponer a accesos o reducción del umbral convulsivo.
- *Sistema musculoesquelético*

  >En pacientes que reciban quinolonas, entre ellas ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino y moxifloxacino, se han detectado casos de rupturas de tendón a nivel del hombro, de la mano y especialmente tendón de Aquiles u otros que requirieron cirugía o trajeron aparejado como resultado una incapacidad prolongada. Los informes de Farmacovigilancia post-marketing indican que este riesgo se incrementa en pacientes que reciben o hayan recibido tratamiento con corticosteroides, especialmente en los mayores de 65 años. Debe discontinuarse la administración del producto si el paciente presenta síntomas sugestivos de tendinitis (dolor, inflamación) o ruptura de tendón. Los pacientes deben descansar y abstenerse de hacer ejercicios hasta haberse descartado el diagnóstico de tendinitis o de ruptura de tendón. La ruptura puede ocurrir desde las 48 hs. de iniciado el tratamiento con cualquiera de las drogas referidas, hasta luego de haber finalizado el mismo.

  Pacientes mayores de 65 años tienen mayor riesgo de desarrollar alteraciones severas en los tendones, incluyendo ruptura, con el tratamiento con cualquiera de las quinolonas referidas. Este riesgo es mayor en pacientes que reciben o hayan estado en tratamiento con corticosteroides. Usualmente la ruptura se observa en el tendón de Aquiles, o tendones de mano u hombro y pueden ocurrir durante o varios meses después de completar la terapia antibiótica. Los pacientes deben ser informados de dicho efecto adverso, aconsejándose la suspensión de la ingesta si se presenta alguno de los síntomas mencionados, e informando de inmediato a su médico.<

Con el uso de antibióticos de amplio espectro, incluyendo Promira®, se ha informado sobre la presentación de casos de colitis asociada a antibióticos; por lo tanto, en pacientes con diarrea severa asociada al uso de moxifloxacino es importante considerar este diagnóstico. Si se presenta

A.N.M.A.T. FOLIO 208 MESA DE ENTRADAS

este cuadro clínico deberán aplicarse inmediatamente medidas terapéuticas adecuadas. Está contraindicado el uso de antiperistálticos en pacientes que desarrollan diarrea seria.

- Se deberá utilizar Promira® con precaución en pacientes con miastenia gravis debido a que se pueden exacerbar los síntomas.
- Las quinolonas han mostrado causar reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. Sin embargo, no se ha observado fotosensibilidad con Promira® en estudios preclínicos y clínicos especialmente diseñados. Más aún, desde que ha sido inicialmente introducido al mercado, no ha habido evidencia clínica que el Promira® haya provocado reacciones de fotosensibilidad. No obstante, los pacientes deberían ser advertidos sobre la conveniencia de evitar una exposición extensa a radiaciones UV o solares.
- En algunos casos ocurrieron hipersensibilidad y reacciones alérgicas después de la primera toma. En tales casos debe informarse inmediatamente al médico.

  En muy raras ocasiones las reacciones anafilácticas pueden progresar hasta un shock que ponga en peligro la vida, en algunos casos tras la primera toma. En tales casos debe interrumpirse el tratamiento con moxifloxacino, requiriéndose tratamiento médico (p. ej. tratamiento antishock).
- No es recomendable el uso de Promira® comprimidos recubiertos en pacientes con una enfermedad inflamatoria pélvica complicada (p. ej. relacionado con un absceso tubo-ovárico o pélvico) en los cuales el tratamiento endovenoso es el indicado.
- Moxifloxacino no está recomendada para el tratamiento de las infecciones con MRSA. En caso de sospecha o confirmación de la infección debido a MRSA, se deberá comenzar el tratamiento con un agente antibacteriano apropiado (ver "Propiedades farmacocinéticas").

  La actividad de moxifloxacino *in vitro* puede interferir con la prueba de cultivo de Mycobacterium spp. por supresión del crecimiento micobacteriano, generando resultados falso negativos en muestras de pacientes que toman actualmente Promira®.
- Se han comunicado casos de polineuropatía sensorial o sensitivomotora que da lugar a parestesias, hipoestesias, disestesias o debilidad en pacientes tratados con quinolonas, incluyendo Promira®. Debe advertirse a los pacientes en tratamiento con Promira® que desarrollen síntomas de neuropatía como dolor, ardor, hormigueo, insensibilidad o debilidad (ver "Reacciones adversas") que informen a su médico antes de continuar con el tratamiento.
- Pueden producirse reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino. En casos muy raros, la depresión o las reacciones psicóticas han progresado a pensamientos suicidas y conducta autolesiva como intentos de suicidio (ver "Reacciones adversas"). Si el paciente desarrollara estas reacciones, debe interrumpirse Promira® e instaurar las medidas apropiadas. Se recomienda precaución si Promira® se va a utilizar en pacientes psicóticos o en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.
- Debido a la diseminación y prevalencia creciente de infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a fluoroquinolonas, la monoterapia con moxifloxacino debe evitarse en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica, a menos que pueda excluirse *N. gonorrhoeae* resistente a las

BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119
SILVIA FABRIZIO APODERADA BAYER S.A.

fluoroquinolonas. Si no se puede excluir *N. gonorrhoeae* resistente a las fluoroquinolonas, se debe considerar la adición de un antibiótico adecuado, que sea activo normalmente frente a *N. gonorrhoeae* (p. ej., una cefalosporina) al tratamiento empírico con moxifloxacino.

INTERACCIONES

Se ha demostrado la ausencia de interacciones clínicamente relevantes entre Promira® y las siguientes sustancias: atenolol, ranitidina, suplementos de calcio, teofilina, contraceptivos orales, glibenclamida, itraconazol, digoxina, morfina, probenecid. No se requiere ajuste de dosis con estas drogas.

Antiácidos, minerales y multivitamínicos: la ingestión concomitante de moxifloxacino con antiácidos, minerales y multivitamínicos puede alterar la absorción del fármaco debido a la formación de quelatos con los cationes polivalentes contenidos en estas preparaciones. Esto puede producir concentraciones plasmáticas muy inferiores a las deseadas. Por tanto, los antiácidos, los fármacos antiretrovirales (p.ej. didanosina) y otras preparaciones que contengan magnesio, aluminio, sucralfato y otros fármacos que contengan hierro o zinc deben administrarse al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la administración de una dosis oral de moxifloxacino.

Warfarina: no se han observado interacciones durante el tratamiento concomitante con warfarina en el tiempo de protrombina y otros parámetros de la coagulación.

Cambios en el RIN (relación internacional normalizada): se han descrito casos de aumento de la actividad anticoagulante en pacientes que toman anticoagulantes orales en forma concomitante con antibióticos, incluido Promira®. La enfermedad infecciosa (y el proceso inflamatorio que la acompaña), la edad y el estado general del paciente constituyen factores de riesgo. A pesar de que en los estudios clínicos no se ha demostrado ninguna interacción entre el moxifloxacino y la warfarina, deberá controlarse la RIN y, en caso necesario, ajustar apropiadamente la dosis de anticoagulante oral.

Digoxina: la administración simultánea con digoxina no altera significativamente la farmacocinética de ambos fármacos. Después de la administración repetida en voluntarios sanos, el moxifloxacino aumentó la $C_{máx}$ de digoxina en un 30% aproximadamente en el estado de equilibrio sin afectar el AUC o las concentraciones mínimas (valle).

Carbón: la administración simultánea de carbón activado y 400 mg de Promira® por vía oral, redujo la biodisponibilidad sistémica de la droga más del 80%. La administración de carbón activado en la etapa temprana de la absorción previene un mayor incremento en los niveles sistémicos en casos de sobredosis.

Alimentos y productos lácteos: la absorción de moxifloxacino no se vio alterada por la ingestión de alimentos. Por lo tanto, Promira® puede tomarse independientemente de las comidas.

Efectos sobre el embarazo y lactancia:

Embarazo: no se ha establecido la seguridad de uso de Promira® durante el embarazo en humanos. Se han informado lesiones articulares reversibles en niños que recibieron ciertas quinolonas, sin embargo estos efectos no han sido observados en fetos expuestos. Estudios en animales han

SILVIA BERIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.110

mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en humanos; en consecuencia el uso de moxifloxacino durante el embarazo está contraindicado.

Lactancia: Así como sucede con otras quinolonas, Promira® ha demostrado producir lesiones en articulaciones que soportan el peso en animales inmaduros. Evidencias preclínicas han mostrado que pequeñas cantidades de moxifloxacino pueden ser secretadas por la leche humana. No existen datos en lactantes ni en mujeres durante el período de lactancia; en consecuencia el uso de Promira® durante la lactancia se encuentra contraindicada.

Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas: Las fluoroquinolonas incluyendo Promira® pueden alterar la habilidad para conducir u operar maquinarias debido a su efecto sobre el SNC y los trastornos en la visión (ver "Reacciones adversas").

REACCIONES ADVERSAS

A continuación, se presentan las reacciones adversas al medicamento (RAM) basadas en todos los estudios clínicos con moxifloxacino 400 mg (tratamiento oral y secuencial [IV/oral]/ administración únicamente intravenosa), clasificadas según las categorías de frecuencia CIOMS III (n total = 17.951, incluyendo n = 4.583 en los estudios de tratamiento secuencial/ intravenoso; fecha: mayo del 2010):

Las RAM clasificadas como "frecuentes" sucedieron con una frecuencia inferior al 3%, a excepción de las náuseas y la diarrea.

Las RAM derivadas de los informes posteriores a la comercialización (fecha: mayo del 2010) se realzan en ***negrita y cursiva***.

Los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Las frecuencias se definen como: frecuentes (≥ 1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100), raras ((≥ 1/10000 a < 1/1000), muy raras (< 1/10000).

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**Muy raras**
Infecciones e infestaciones	Sobreinfecciones micóticas			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia Tiempo de protrombina aumentado/ aumento de RIN	Valor anormal de tromboplastina	Aumento del valor de protrombina /descenso de RIN Anomalías del valor de protrombina / de RIN

A.N.M.A.T. FOLIO 211 MESA DE ENTRADAS

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Prurito Exantema Urticaria Eosinofilia sanguínea	Reacción anafiláctica / anafilactoide Edema alérgico / angioedema (incl. edema laríngeo potencialmente mortal)	Shock anafiláctico/ anafilactoide (potencialmente mortal)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperlipidemia	Hiperglucemia Hiperuricemia	
Trastornos psiquiátricos		Reacciones de ansiedad Hiperactividad psicomotora/agitación	Labilidad emocional Depresión ***(en casos muy raros culminación potencial en conducta autolesiva, como ideas de suicidio / pensamientos o intentos de suicidio)*** Alucinaciones	Despersonalización Reacciones psicóticas, ***(culminación potencial en conducta autolesiva, como ideas de suicidio / pensamientos o intentos de suicidio)***
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareos	Parestesia y disestesia Trastornos del gusto (incl. ageusia en casos muy raros) Confusión y desorientación Trastornos del sueño Temblor Vértigo Somnolencia	Hipoestesia Trastornos del olfato (incl. anosmia) Sueños anormales Coordinación alterada (incl. alteraciones de la marcha, esp. por mareos o vértigo; ***en casos muy raros ocasionando caídas con lesiones, esp. en los ancianos***) Convulsiones de diferentes manifestaciones clínicas (incl. convulsiones de tipo gran mal) Atención alterada	Hiperestesia

SILVIA FABRIZIO APODERADA BAYER S.A.
VERÓNICA CASARO FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13 119

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
			Trastornos del habla Amnesia Neuropatía periférica y polineuropatía	
Trastornos oculares		Trastornos visuales (especialmente durante las reacciones del SNC)		Pérdida transitoria de la visión (especialmente durante las reacciones del SNC)
Trastornos del oído y del laberinto			Tinitus Alteraciones en la audición, incluyendo sordera (normalmente reversible)	
Trastornos del sistema cardiovascular	Prolongación del intervalo QT en pacientes con hipopotasemia	Prolongación del intervalo QT Palpitaciones Taquicardia Vasodilatación	Taquiarritmias ventriculares Síncope Hipertensión Hipotensión	Arritmias inespecíficas ***Torsade de pointes* *** ***Paro cardíaco**** *** (especialmente en pacientes con graves trastornos proarrítmicos subyacentes, como bradicardia clínicamente significativa, isquemia miocárdica aguda)***
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea (incluyendo trastornos asmáticos)		

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3172 (B1630FHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3862 - (B1630FHD) Munro
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.110

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos Dolores gastrointestinales y abdominales Diarrea	Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos Estreñimiento Dispepsia Flatulencia Gastroenteritis (excepto gastroenteritis erosiva) Aumento de la amilasa	Disfagia Estomatitis Colitis asociada a antibióticos (en casos muy raros asociada a complicaciones potencialmente mortales)	
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las transaminasas	Insuficiencia hepática (incl. aumento de LDH) Bilirrubina aumentada Gammaglutamiltransferasa aumentada Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Ictericia Hepatitis (predominantemente colestásica)	***Hepatitis fulminante que puede ocasionar insuficiencia hepática potencialmente mortal (incl. casos mortales)***
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				***Reacciones cutáneas ampollosas como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica (potencialmente mortal)***
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo		Artralgia Mialgia	Tendinitis Tono muscular aumentado y calambres musculares Debilidad muscular	***Rotura tendinosa*** Artritis ***Alteración de la marcha (causada por síntomas musculares, tendinosos o articulares)*** ***Exacerbación de síntomas de la miastenia grave***

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA

A.N.M.A.T. FOLIO 214 MESA DE ENTRADAS

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos renales y urinarios		***Deshidratación (causada por diarrea o por ingesta reducida de líquidos)***	Insuficiencia renal Fallo renal (debido a deshidratación, esp. en ancianos con alteraciones renales preexistentes)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección e infusión	Sensación de malestar Dolor inespecífico Sudoración (Trombo) flebitis en el lugar de la infusión	Edema	

Los siguientes efectos adversos son más frecuentes en el subgrupo de pacientes con tratamiento secuencial i.v./ oral:

Frecuentes: Aumento de la gamma-glutamiltransferasa.

Poco frecuentes: Taquiarritmias ventriculares, hipotensión, edema, colitis asociada a antibióticos (en casos muy raros asociada a complicaciones con riesgo mortal), crisis epilépticas con diferentes manifestaciones clínicas (incl. convulsiones de tipo gran mal), alucinaciones, alteraciones de la función renal e insuficiencia renal, debida a la deshidratación, en especial de ancianos con trastornos renales preexistentes).

SOBREDOSIS

Los datos disponibles de sobredosis son limitados. Se administraron dosis únicas de hasta 1200 mg y dosis múltiples de 600 mg de moxifloxacino durante 10 días, a sujetos sanos, sin que se registraran efectos no deseados significativos. En caso de sobredosis, se recomienda iniciar tratamiento médico adecuado, inclusive mediciones ECG, según la condición clínica del paciente.

El uso temprano de carbón activado, después de la administración de oral, ayuda a evitar el incremento excesivo de la exposición sistémica al moxifloxacino en caso de sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

En Argentina:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 215

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar a temperatura ambiente (menor 25 °C).

Conservar los comprimidos en el envase original y proteger de la humedad.

"Este medicamento debe ser usado, exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

No utilizar luego de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN

Envases con 5 y 7 comprimidos recubiertos.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer Schering Pharma AG, Leverkusen, Alemania.

Importado y distribuido por BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652-(B1605EHD), Munro, Prov. Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado: N° 48394

Versión: CCDS 18

Fecha de última revisión:

SILVIA [illegible]ZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.110