



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

7462

BUENOS AIRES, 12 JUL 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011476-15-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada AVELOX IV / MOXIFLOXACINO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA INFUSION INTRAVENOSA, MOXIFLOXACINO (COMO CLORHIDRATO) 0,400 g; aprobada por Certificado Nº 48.114.

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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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

JP

C6

✓



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 7 4 6 2

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la
Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha
tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el
Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de
2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e
información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal
denominada AVELOX IV / MOXIFLOXACINO, Forma farmacéutica y
concentración: SOLUCION PARA INFUSION INTRAVENOSA,
MOXIFLOXACINO (COMO CLORHIDRATO) 0,400 g; aprobada por
Certificado N° 48.114 y Disposición N° 4611/99, propiedad de la firma
BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 300 a 301, 333 a 334 y 366 a
367, para los rótulos, de fojas 279 a 299, 312 a 332 y 345 a 365, para

VP

CB

1



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

DISPOSICIÓN N° **7 4 6 2**

los prospectos y de fojas 302 a 311, 335 a 344 y 368 a 377, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4611/99 los rótulos autorizados por las fojas 300 a 301, los prospectos autorizados por las fojas 279 a 299 y la información para el paciente autorizada por las fojas 302 a 311, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

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 N° 48.114 en los términos de la Disposición ANMAT N° 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 e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011476-15-5

DISPOSICIÓN N°

7 4 6 2

Jfs

Dr. ROBERTO LUDEN
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

VP

CG



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **7 4 6 2** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.114 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAYER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AVELOX IV / MOXIFLOXACINO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA INFUSION INTRAVENOSA, MOXIFLOXACINO (COMO CLORHIDRATO) 0,400 g.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4611/99.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012159-98-4.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 6937/14.	Rótulos de fs. 300 a 301, 333 a 334 y 366 a 367, corresponde desglosar de fs. 300 a 301. Prospectos de fs. 279 a 299, 312 a 332 y 345 a 365, corresponde desglosar de fs. 279 a 299. Información para el paciente de fs. 302 a 311, 335 a 344 y 368 a 377, corresponde desglosar de fs. 302 a 311.-

VP

CG /



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 48.114 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

12 JUL 2016

Expediente Nº 1-0047-0000-011476-15-5

DISPOSICIÓN Nº

7 4 6 2

Jfs

Dr. ROBERTO LEDEZ
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

Cb

VP



7/4 6 2

12 JUL 2016

PROYECTO DE RÓTULO

AVELOX® IV
MOXIFLOXACINO 400 mg

Solución para infusión intravenosa

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

FÓRMULA

Cada frasco de vidrio contiene:

Moxifloxacino 0,400 g

(Como clorhidrato)

En un excipiente de cloruro de sodio, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico para ajuste de ph. agua para inyección c.s.p 250 ml.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Según prescripción médica.

ADVERTENCIAS

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar en el envase original a temperaturas entre 15 y 30 °C.

No debe ser conservado en heladera o ambientes frios.

Si ocurriera una precipitación durante el almacenaje en frio (a temperaturas por debajo de 15°C), redisolver agitando la solución a temperatura ambiente (15°C a 30°C). Es por ello que no se recomienda almacenar en heladera.

Antes de la administración, el producto deberá examinarse visualmente para detectar partículas. Debe usarse solamente la solución limpia que no contenga partículas.

Administrar en un período no menor de 60 minutos.

No mezclan ni coadministrar con otros fármacos si la compatibilidad no está probada. Descartar inmediatamente la solución no utilizada.

PRESENTACIÓN

Avelox® IV inyectable para infusión: 1 frasco de vidrio de 250 ml conteniendo 400 mg de moxifloxacino.

VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Avelox i.v_ CCDS20

CG

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13118

7/462



©Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer Schering Pharma AG, D-51 368. Leverkusen, Alemania.

Importado y distribuido por BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652, (B1605EHD), Munro. Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado: N° 48.114.

Fecha de vencimiento:

Lote Nro.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Avelox i.v_ CCDS20

Página 23 de 33

66

7462



Información al paciente

AVELOX®

MOXIFLOXACINO 400 mg

Solución para infusión intravenosa

Industria Alemana

Venta bajo receta.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No debe darlo a otras personas, incluso si sus signos de enfermedad son los mismos que los suyos ya que podría perjudicarles.

Si presenta cualquiera de estas reacciones adversas o si aprecia cualquier otra reacción adversa no mencionada en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. QUÉ ES Avelox® Y PARA QUÉ SE UTILIZA
2. QUÉ DEBE SABER ANTES DE RECIBIR Avelox®
3. CÓMO RECIBIR Avelox®
4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE Avelox®
6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada frasco de vidrio contiene:

Moxifloxacino 400,0 mg como sustancia activa

1. QUÉ ES Avelox® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Avelox contiene moxifloxacino como sustancia activa que pertenece a un grupo de antibióticos denominado fluoroquinolonas. Avelox actúa matando las bacterias que causan infecciones.

AVELOX® 400 mg se utiliza para tratar las siguientes infecciones bacterianas cuando son causadas por bacterias contra las que el moxifloxacino actúa:

- Infección en pulmones (Neumonía) adquirida fuera del hospital incluyendo las causadas por

CG

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

cepas multirresistentes

- Infecciones graves de la piel y de los tejidos blandos asociados (por ejemplo, abscesos mayores, quemaduras y úlceras infectadas, heridas por mordeduras infectadas, infecciones del pie diabético).
- Infecciones graves de la cavidad abdominal tales como abscesos.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR Avelox®

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

No reciba Avelox®

Si es alérgico a la sustancia activa moxifloxacino, a cualquier otro antibiótico de la familia de las quinolonas o a cualquier otro de los componentes de Avelox®.

Si está embarazada o amamantando.

Si tiene menos de 18 años de edad.

Advertencias y precauciones

Hable con su médico antes de recibir Avelox por primera vez.

- Avelox puede **cambiar el ECG de su corazón** (el registro eléctrico de su corazón), en especial si usted es mujer o si es anciano. Si usted nació con o ha presentado alguna afección de **ritmo cardíaco anormal** (observada en el ECG), presenta un **desequilibrio en las sales en sangre** (en especial bajo nivel de potasio en sangre), presenta un **ritmo cardíaco muy lento** (denominado "bradicardia"), presenta **enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad hepática grave** (cirrosis hepática) o está tomando otros medicamentos que pueden afectar su ritmo cardíaco (consulte la sección *Otros medicamentos y Avelox*), hable con su médico antes de tomar/recibir Avelox.
 - Si en este momento, usted está tomando cualquier **medicamento que disminuya sus niveles de potasio en sangre**, consulte a su médico antes de tomar/recibir Avelox (también consulte la sección *Otros medicamentos y Avelox*).
 - Si sufre de **epilepsia** o una condición que lo hace propenso a sufrir convulsiones, consulte a su médico antes de recibir Avelox
 - Si usted sufre **miastenia gravis** recibir Avelox puede empeorar los síntomas de su enfermedad. Si usted considera que el producto le afecta, consulte de inmediato a su médico.
- Si presenta o alguna vez ha presentado **problemas de salud mental**, consulte a su médico antes de recibir Avelox.
- Si usted tiene antecedentes de **enfermedad de los tendones** o un trastorno relacionado con los antibióticos del grupo de las quinolonas (consulte las secciones *Advertencias y precauciones* y *Posibles efectos secundarios*), hable con su médico antes de recibir Avelox.
 - Si usted sufre de **diabetes**, consulte a su médico antes de recibir Avelox. Los antibióticos del grupo de las quinolonas, incluido Avelox, pueden generar disturbios en el nivel de azúcar en sangre, en

VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Avelox i.v_ CCDS20

Página 25 de 33

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3850
VERÓNICA CASH
CO-DIRECTORA TEG
MATRICULA PROFESIONAL

especial si usted es mayor y recibe medicamentos vía oral para reducir el azúcar en sangre o insulina. Es posible que su médico le desee controlar el nivel de azúcar en su sangre durante el tratamiento con Avelox.

Informe a su médico antes de tomar Avelox® si alguna de estas circunstancias le afecta. Su médico puede decidir si debe ser tratado con Avelox® o si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

Al recibir Avelox

- Si presenta **palpitaciones o latido cardíaco irregular** durante el período de tratamiento, usted debe informarle a su médico de inmediato. Él/ella podrán considerar realizarle un ECG para medir su ritmo cardíaco.
- El **riesgo de problemas cardíacos** puede aumentar al aumentar la dosis. Por lo tanto, es necesario seguir la dosis recomendada.
- Incluso con la primera dosis, existe una pequeña probabilidad de que experimente una reacción alérgica **grave, una reacción alérgica repentina** (una reacción/choque anafiláctico) con los siguientes síntomas: sensación de opresión en el pecho, mareos, náuseas o sensación de desmayo, o mareos al ponerse de pie. **Si esto ocurriera, deje de recibir Avelox y busque consejo médico de inmediato.**
- Avelox puede producir una **inflamación rápida y grave del hígado** que podría generar una insuficiencia hepática que puede poner en riesgo la vida (incluso, casos fatales, consulte la sección 4. *Pòsibles efectos secundarios*). Por favor, comuníquese con su médico antes de continuar el tratamiento si desarrolla síntomas tales como rápida sensación de malestar y/o náuseas asociadas con coloración amarilla del blanco de los ojos, orina oscura, comezón en la piel, tendencia a sangrar y enfermedad del cerebro inducida por el hígado (síntomas de una disminución en la función hepática o de inflamación rápida y grave del hígado).
- Si usted desarrolla una **reacción alérgica o formación de ampollas y/o descamación de la piel y/o reacciones en mucosas** (consulte la sección 4. *Pòsibles efectos secundarios*) comuníquese con su médico de inmediato antes de continuar con el tratamiento.
- Los antibióticos del grupo de las quinolonas, incluido Avelox, pueden producir **convulsiones**. Si esto le ocurre, deje de recibir Avelox y comuníquese con su médico de inmediato.
- Usted puede presentar **diarrea** mientras recibe o después de recibir antibióticos, incluso Avelox. Si se torna grave o persistente o usted advierte que su materia fecal contiene sangre o mucosidad, debe dejar de recibir Avelox de inmediato y consultar a su médico. En esta situación, no debe tomar medicamentos que detengan o enlentezcan el movimiento intestinal.
- Avelox puede causar **dolor e inflamación de los tendones**, hasta varios meses después de discontinuar el tratamiento con Avelox. El riesgo de inflamación y de rotura de los tendones aumenta si usted es anciano y si en la actualidad se encuentra recibiendo tratamiento con corticosteroides. Al primer signo de cualquier dolor o inflamación debe dejar de recibir Avelox, coloque el(los) miembro(s) en reposo y consulte a su médico de inmediato. Evite todo tipo de ejercicio innecesario, ya que esto

WALERIA WILBEFGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Avelox i.v_ CCDS20

Página 26 de 33

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13179

CG

74612



podría aumentar el riesgo de sufrir una rotura de tendones (consulte la sección 4. *Posibles efectos secundarios*).

- Los antibióticos del grupo de las quinolonas pueden hacer que su **piel** esté más **sensible a la luz del sol o a la luz ultravioleta**. Debe evitar la exposición prolongada a la luz del sol o a la luz solar potente y no debe utilizar una cama solar o cualquier otra lámpara de rayos UV mientras recibe Avelox.
- Es posible que experimente **síntomas de neuropatía** como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento y/o debilidad. Si esto sucede, infórmele a su médico de inmediato antes de continuar el tratamiento con Avelox.
- Es posible que usted desarrolle **problemas de salud mental** aun cuando recibe antibióticos del grupo de las quinolonas, incluido el Avelox, por primera vez. En muy raros casos, la depresión o los problemas de salud mental han llevado a pensamientos suicidas y comportamiento autolesivo tales como intentos de suicidio (consulte la sección 4. *Posibles efectos secundarios*). Si usted desarrolla este tipo de reacciones, deje de recibir Avelox e infórmele a su médico de inmediato.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años de edad porque no se ha establecido la eficacia y la seguridad para este grupo etario (consulte la sección *No reciba Avelox*)

Otros medicamentos y Avelox®

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Al recibir Avelox, tenga en cuenta lo siguiente:

- Si usted está tomando/recibiendo Avelox y otros **medicamentos que afectan su corazón** existe un mayor riesgo de que su ritmo cardíaco se vea alterado. Por lo tanto, usted debe informarle a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos: Medicamentos que pertenecen al grupo de los antiarrítmicos (por ejemplo; quinidina, procainamida, hidroquinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), antipsicóticos (por ejemplo, fenotiazinas, pimozida, sertindol, haloperidol, sultoprida), antidepresivos tricíclicos, algunos antimicrobianos (por ejemplo, saquinavir, sparfloxacin, eritromicina intravenosa, pentamidina, antimaláricos, en particular, halofantrina), y otros medicamentos (por ejemplo, cisaprida, vincamina intravenosa, bepridil y difemanil).
- Usted debe informarle a su médico si está tomando otros **medicamentos que puedan reducir sus niveles de potasio en sangre** (por ejemplo, algunos diuréticos, algunos laxantes y enemas [a dosis elevadas] o corticosteroides [antiinflamatorios], amfotericina B) o enlentecer la frecuencia cardíaca ya que también pueden aumentar el riesgo de alteraciones serias en el ritmo cardíaco mientras toma/recibe Avelox.
- Si en la actualidad, usted toma **anticoagulantes orales** (por ejemplo, warfarina), es posible que sea necesario que su médico controle sus tiempos de coagulación en sangre.

CG
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA PLB_Avelox i.v_ CCDS20

HAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3657
VERONICA CASARCO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

7462



Avelox® con alimentos y bebidas

El efecto de Avelox no se ve influenciado por los alimentos, incluso los productos lácteos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia no reciba Avelox®.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, piensa que puede estar embarazada o planea quedar embarazada, consulte con su médico o farmacéutico antes de recibir este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Es posible que Avelox haga que se sienta mareado o inestable, puede experimentar una pérdida de visión repentina y transitoria o es posible que se desmaye por un corto lapso de tiempo. Si se ve afectado de esta manera, no conduzca ni opere maquinaria.

Avelox contiene sodio

Este producto medicinal contiene 2 g de cloruro de sodio por dosis. Si usted sigue una dieta con control de sal, por favor, infórmeselo a su médico de inmediato.

3. CÓMO RECIBIR Avelox®

Avelox siempre debe ser indicado por un médico o por un profesional de la salud.

La dosis recomendada para adultos es un frasco o bolsa (400 mg) una vez al día.

Avelox es para uso intravenoso (infusión por vena). Su médico debe asegurarse que la infusión se realice con un flujo constante durante 60 minutos.

No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes ancianos, en base al grupo étnico, en pacientes con deterioro de la función hepática o en pacientes con problemas renales (consulte la sección *Advertencias y Precauciones* para los pacientes con cirrosis hepática).

Su médico decidirá la duración de su tratamiento con Avelox. En algunos casos, su médico podrá iniciar su tratamiento con Avelox solución para infusión y luego continuar con el tratamiento con Avelox comprimidos.

La duración del tratamiento depende del tipo de infección y la forma en que usted responda al tratamiento, pero la duración recomendada es:

- Infección en pulmones (neumonía) adquirida fuera del hospital: 7 a 14 días (duración total del tratamiento para terapia intravenosa seguida de terapia oral)
- Infecciones graves de la piel y de tejidos blandos asociados: 7 a 21 días (duración total del tratamiento para terapia intravenosa seguida de terapia oral).
- Infección grave de la cavidad abdominal debido a rotura de un órgano infectado, como en el caso de perforación del apéndice: 5 a 14 días (duración total de tratamiento para terapia intravenosa seguida de terapia oral).

Es importante que complete el ciclo de tratamiento, incluso si empieza a sentirse mejor al cabo de unos días. Si deja de recibir este medicamento demasiado pronto, es posible que su infección no se cure por

**VALEA A.
WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA**

CG
PLB_Avelox i.v_ CCDS20

Página 28 de 33

BAYER S.A.
RIGARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

7 4 6 2



completo, que la infección regrese o que su condición empeore y que genere una resistencia bacteriana al antibiótico.

No se debería superar la dosis recomendada ni la duración del tratamiento (consulte la sección *Lo que debe saber antes de recibir Avelox, Advertencias y Precauciones*).

Si recibe más Avelox® del que debiera

Si está preocupado por haber recibido más Avelox del que debiera, comuníquese con su médico de inmediato. 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.

En Uruguay:

CIAT: (2) 1722

En Paraguay

Centro Nacional de Toxicología – Emergencias Médicas– Telef. 204-800.

Si saltea una dosis de Avelox

Si está preocupado por haber omitido una dosis de Avelox, comuníquese con su médico de inmediato.

Si deja de recibir Avelox

Si se interrumpe el tratamiento con este medicamento demasiado pronto, es posible que su infección no se cure completamente. Consulte a su médico si desea interrumpir el tratamiento con Avelox solución para infusión antes de finalizar el curso del tratamiento.

Si tiene más preguntas acerca del uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Al igual que todos los medicamentos, Avelox® puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufran.

Si presenta cualquiera de las estas reacciones adversas o si aprecia cualquier otra reacción adversa no mencionada en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Se ha reportado de Avelox® que pueden presentarse las siguientes reacciones adversas:

Frecuentes: podrían afectar hasta 1 de cada 10 personas

V. LERIA WILBEFGER
FARMACÉUTICA PLB_Avelox i.v_ CCDS20
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

CG

- Sobreinfecciones micóticas (infecciones provocadas por hongos, por ejemplo, infecciones orales y vaginales producidas por Candida).
- Dolor de cabeza, mareos.
- Prolongación del intervalo QT en pacientes con hipopotasemia (retardo en el tiempo de recuperación eléctrica en el corazón [según muestra el ECG] en pacientes con nivel bajo de potasio en sangre).
- Nauseas, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, diarrea.
- Aumento en las transaminasas (una enzima especial hepática en sangre).
- Reacciones en el sitio de inyección e infusión (dolor o inflamación)

Poco frecuentes: podrían afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Anemia (recuento bajo de glóbulos rojos), leucopenia (recuento bajo de glóbulos blancos), neutropenia (niveles bajos de glóbulos blancos especiales [neutrófilos]), trombocitopenia o trombocitemia (descenso o incremento de células sanguíneas necesarias para la coagulación de la sangre), Tiempo de protombina prolongado/ aumento de la razón internacional normalizada (INR) (menor coagulación de la sangre)
- Reacción alérgica
- Prurito (comezón) o urticaria (ronchas)
- Eosinofilia en sangre (aumento de glóbulos blancos especiales [eosinófilos])
- Hiperlipidemia (aumento de los lípidos en la sangre [grasas])
- Reacción de ansiedad, Hiperactividad psicomotora/agitación (inquietud)
- Parestesias y disestesias (Sensación de hormigueo (pinchazos) y/o entumecimiento), Trastornos del sabor (en casos muy infrecuentes ageusia [pérdida del sabor]), Confusión y desorientación, Trastornos del sueño (principalmente insomnio), Temblor (estremecimiento), Vértigo (sensación de mareos, de que gira la cabeza o de caída), Somnolencia (sueño)
- Alteraciones visuales incluso visión borrosa o doble
- Prolongación del intervalo QT (retraso en el tiempo de recuperación eléctrica dentro del corazón, según muestra el ECG), palpitaciones (percepción anormal de los latidos del corazón), Taquicardia (latido cardiaco rápido)
- Vasodilatación (agrandamiento de los vasos sanguíneos)
- Disnea (Dificultad para respirar) incluyendo trastornos asmáticos
- Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos, Estreñimiento, Dispepsia (malestar estomacal, indigestión, acidez), Flatulencia (gases), Gastroenteritis (inflamación del estómago), aumento de la amilasa (una enzima digestiva especial en sangre)
- Deterioro de la función hepática, incluyendo aumento de DHL, aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la gamma glutamiltransferasa y/o fosfatasa alcalina (enzimas hepáticas especiales en sangre)
- Artralgias (dolores articulares), mialgias (dolores musculares)
- Deshidratación (causada por diarrea o por ingesta reducida de líquidos)

- Sensación de malestar (principalmente debilidad o cansancio), Dolor inespecífico tales como dolores de espalda, pecho, pélvicos y en extremidades, Sudoración,
- Sitio de la infusión (Trombo) flebitis (inflamación de la vena)

Raros: podrían afectar hasta 1 de cada 10000 personas

- Nivel anormal de tromboplastina (una enzima especial de la sangre que participa en su coagulación)
- Reacción anafiláctica / anafilactoide (reacción alérgica grave, repentina y generalizada, por ejemplo, dificultad para respirar, caída de la presión arterial, pulso rápido), Edema alérgico / angioedema, incluye edema de laringe (inflamación, incluye inflamación de la vía aérea que potencialmente pone en riesgo la vida).
- Hiperglucemia (Aumento del azúcar en sangre), Hiperuricemia (aumento del ácido úrico en sangre)
- Labilidad emocional, Depresión (en casos muy poco frecuentes lleva a la autolesión, por ejemplo, ideas / pensamientos suicidas [deseo de matarse] o intentos de suicidio), Alucinaciones
- Hipoestesia (menor sensibilidad en la piel), Trastornos del olfato (incluye anosmia [pérdida del olfato])
- Pesadillas
- descoordinación (incluye trastornos de la marcha, especialmente debido a mareos o vértigo; en casos muy infrecuentes puede conducir a caídas con lesiones, especialmente en los ancianos)
- Convulsiones, incluidas las convulsiones grand mal (pérdida de conciencia y contracciones musculares violentas)
- Atención alterada, dificultad del habla, Amnesia (pérdida parcial o total de la memoria), Neuropatía periférica o polineuropatía (problemas del sistema nervioso, como dolor ardor, hormigueo, entumecimiento y/o debilidad en las extremidades)
- Tinnitus (timbre/ ruido en los oídos), deterioro de la audición, incluyendo sordera (a menudo, reversible)
- Taquiarritmias ventriculares (ritmo cardíaco anormal y rápido), Síncope (desmayo)
- Hipertensión (presión arterial alta), Hipotensión (presión arterial baja)
- Disfagia (Dificultad para tragar), estomatitis (Inflamación de la boca), Colitis asociada al antibiótico (diarrea grave que contiene sangre y/o mucosidad), que en casos muy raros puede desarrollar complicaciones que pongan en riesgo la vida
- Icteria (Color amarillo de la piel y del blanco de los ojos), hepatitis (inflamación del hígado)
- Tendonitis (Dolor e inflamación en los tendones), Tono muscular aumentado y calambres musculares, Debilidad muscular
- Deterioro o fallo renal (debido a deshidratación, esp. en ancianos con trastornos renales preexistentes)
- Edema (inflamación de manos, pies, tobillos, labios, boca, garganta)

Muy raras: pueden afectar hasta 1 de cada 10000 personas

- Aumento del nivel de protrombina /descenso del nivel de la protrombina (aumento de la coagulación de la sangre) INR/INR anormal (coagulación anormal de la sangre)

A.
VALERIA WILBERGERA.
FARMACEUTICA BEF.GER
APODERADA
APODERADA
Avelox i.v. CCDS20

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

- Shock anafiláctico/ anafilactoide (shock alérgico grave, repentino y generalizado), que potencialmente pone en riesgo la vida)
- Hipoglucemia (disminución del nivel de glucosa en sangre)
- Despersonalización (sensación de desprendimiento, de no ser uno mismo), Reacciones psicóticas (que potencialmente llevan a la autolesión, por ejemplo ideas/ pensamientos de suicidio [deseo de matarse] o intentos de suicidio)
- Hiperestesia (aumento de la sensibilidad de la piel)
- Pérdida transitoria de la visión
- Arritmias no específicas (ritmos cardíacos anormales), Torsade de pointes (latido cardíaco irregular que pone en riesgo la vida), Paro cardíaco (interrupción del latido cardíaco)
- Hepatitis fulminante (inflamación grave del hígado) que puede ocasionar insuficiencia hepática que pone en riesgo la vida (incluso casos fatales)
- Reacciones de la piel bullosa (ampollas dolorosas en boca/ nariz o en pene/ vagina), como el síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica que potencialmente puede poner en riesgo la vida
- Rotura de tendones, Artritis (inflamación de las articulaciones), trastorno de la marcha (causada por síntomas musculares, de tendones o articulares), empeoramiento de los síntomas de miastenia gravis

Se han observado con mayor frecuencia los siguientes síntomas en pacientes tratados en forma intravenosa (seguido de terapia oral):

Frecuentes: Aumento de la gamma glutamiltransferasa (una enzima especial hepática en sangre).

Poco frecuentes: Taquiarritmias ventriculares (ritmo cardíaco rápido y anormal), hipotensión (baja presión arterial), edema (inflamación de manos, pies, tobillos, labios, boca, garganta), colitis asociada con el antibiótico (diarrea grave que contiene sangre y/o mucosidad), que en muy raros casos, puede desarrollar complicaciones que pongan en riesgo la vida. Convulsiones, incluso convulsiones grand mal (pérdida de conciencia y contracciones musculares violentas), alucinaciones, deterioro y falla renal (debido a deshidratación, especialmente en ancianos con trastornos renales preexistentes).

Si presenta cualquiera de estas reacciones adversas o si aprecia cualquier otra reacción adversa no mencionada en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE Avelox®

Mantener este medicamento lejos del alcance de los niños.

Conservar en el envase original a temperatura ambiente (15 y 30 °C).

No debe ser conservado en heladera o ambientes fríos.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Avelox i.v_ CCDS20

Página 32 de 33

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 36:
VERONICA CASAR
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13115

CG



7 4 6 2

Si ocurriera una precipitación durante el almacenaje en frío (temperaturas inferiores a los 15°C), redisolver agitando la solución a temperatura ambiente (15°C a 30°C). Es por ello que no se recomienda almacenar la solución para infusión en heladera.

El producto debe inspeccionarse visualmente para determinar la presencia de partículas antes de su administración. Solo se debe usar la solución si es transparente y no presenta partículas.

Administrar en un período no menor de 60 minutos.

No mezclar ni coadministrar con otros fármacos si la compatibilidad no está probada.

Descartar inmediatamente la solución no utilizada.

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

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene Avelox®

Cada frasco de vidrio contiene:

Moxifloxacino 0,400 g (Como clorhidrato)

Excipientes de cloruro de sodio, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico para ajuste de ph. agua para inyección c.s.p 250 ml.

Presentación de Avelox®

Avelox® IV inyectable para infusión: 1 frasco de vidrio de 250 ml conteniendo 400 mg de moxifloxacino.

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

©Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer Pharma AG, D-51368, Leverkusen, Alemania.

Importado y distribuido por: BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652, (B1605EHD), Munro, Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado: N° 48.114

Versión: CCDS 20

Fecha de última revisión:

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página

Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT

o responde 0800-333-1234

PLB_Avelox i.v_ CCDS20

Página 33 de 33

VALERIA WILBEF. GER
FARMACEUTICA
APODERADA

CG

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

7432



PROYECTO DE PROSPECTO

AVELOX IV

MOXIFLOXACINO 400 mg

Solución para infusión intravenosa

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

FÓRMULA

Cada frasco de vidrio contiene:

Moxifloxacino (Comoclorhidrato)	0,400 g
Cloruro de sodio	2,00 g
Agua para inyección c.s.p	250 ml
Hidróxido de sodio y ácido clorhídrico para ajuste de pH.	

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico.

INDICACIONES

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

- Neumonía adquirida de la comunidad (NAC) causada por cepas sensibles *).
- Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (incl. infecciones de pie diabético).
- Infecciones intraabdominales complicadas.

*) *Streptococcus pneumoniae* multirresistente (MDRSP) incluye cepas conocidas como PRSP (*S. pneumoniae* resistente a la penicilina) y otras resistentes a dos o más de los siguientes antibióticos: penicilina (CIM $\geq 2 \mu\text{g} / \text{ml}$), cefalosporinas de 2ª generación (p. ej., cefuroxima), macrólidos, tetraciclinas y trimetoprima /sulfametoxazol.

Se deben considerar las recomendaciones oficiales sobre el empleo apropiado de agentes antibacterianos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

VALENTINA
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODEADA

Grupo farmacoterapéutico: Quinolonas antibacterianas, fluoroquinolonas

Código ATC: J01MA 14

PLB_Avelox i.v. CCDS20

Página 1 de 33

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

CG



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 acidorresistentes y atípicas como Mycoplasma, Chlamydia y Legionella.

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.

El moxifloxacino es eficaz frente a las bacterias resistentes a los β-lactámicos y macrólidos. En estudios en modelos animales de infección se ha demostrado una gran actividad *in vivo*.

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 flujo activo, un mecanismo de resistencia a las fluoroquinolonas.

Se ha demostrado una frecuencia de resistencia muy baja (10^{-7} y 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 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 sobre sensibilidad *in vitro*:

Sensible	Intermedia	Resistente
Bacterias grampositivas		
<i>Gardnerella vaginalis</i>		

VALERIA WILBERGEN
FARMACEUTICA
APODERADA
CG

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119



Sensible	Intermedia	Resistente
Bacterias grampositivas		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> * incluidas las cepas multirresistentes de streptococcus pneumoniae [MDRSP] incluidas las cepas conocidas como PRSP (<i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilinas) y las resistentes a dos o más de los antibióticos siguientes: penicilina (CMI ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$), cefalosporinas de 2ª generación (p. ej., cefuroxima), macrólidos, tetraciclinas y trimetoprima/sulfametoxazol		
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupo A)*		
Grupo <i>Streptococcus milleri</i> (<i>S. anginosus</i> *, <i>S. constellatus</i> * y <i>S. intermedius</i> *)		
Grupo <i>Streptococcus viridans</i> (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>S. constellatus</i>)		
<i>Streptococcus agalactiae</i>		
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i> (cepas sensibles a la meticilina) *		<i>Staphylococcus aureus</i> (cepas resistentes a meticilina/ofloxacino) +
Cepas de estafilococos coagulasa negativos (<i>S. cohnii</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. simulans</i>) sensibles a meticilina.		Cepas de estafilococos coagulasa negativos (<i>S. cohnii</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. simulans</i>) resistentes a meticilina.

VALERIA WILBERG
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3852
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

CG

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

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

* Avelox® no se recomienda para el tratamiento de infecciones por *S. aureus* resistentes a metilicina (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		
<i>Haemophilus influenzae</i> (incluidas las cepas β -lactamasa positivas y negativas) *		
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> *		
<i>Moraxella catarrhalis</i> (incluidas las cepas β -lactamasa positivas y negativas) *		
<i>Bordetella pertussis</i>		
<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Escherichia coli</i> *	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	
	<i>Citrobacter freundii</i> *	
	Especies de <i>Enterobacter</i> (<i>E. aerogenes</i> , <i>E. intermedius</i> , <i>E. sakazaki</i>)	
	<i>Enterobacter cloacae</i> *	
	<i>Pantoea agglomerans</i>	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	
	<i>Burkholderia cepacia</i>	
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	

P. WILBERGER
VALENTINA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

7 3 3 2

Sensible	Intermedia	Resistente
Bacterias gramnegativas		
	<i>Proteus mirabilis</i> *	
<i>Proteus vulgaris</i>		
	<i>Morganella morganii</i>	
	<i>Neisseria gonorrhoea</i> **	
	Especies de <i>Providencia</i> (<i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>)	

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

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

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

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

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

[Handwritten signature]

P. VELAZQUEZ
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA
PLB_Avelox i.v_ CCDS20

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3852
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

CG

La frecuencia de resistencia adquirida puede variar según la región geográfica y el tiempo para determinadas especies. No obstante, hasta la fecha no se ha observado resistencia adquirida al moxifloxacino. Es conveniente disponer de información local sobre la resistencia de los microorganismos, sobre todo cuando se tratan infecciones graves. La información anterior se ofrece como una guía orientativa sobre la probabilidad de que un microorganismo resulte sensible al moxifloxacino.

La farmacocinética/farmacodinamia dependerá de la administración oral e intravenosa de una dosis única de Avelox® 400 mg. En pacientes que requieren hospitalización los valores AUC/CMI₉₀ superiores a 125 y C_{max} / CMI₉₀ de 8 – 10 son predictivas de curación clínica (Schentag). En pacientes ambulatorios estos valores son generalmente más bajos, es decir, AUC/CMI₉₀ superior a 30-40 (Dudley y Ambrose).

El siguiente cuadro muestra las correspondientes farmacocinéticas/farmacodinamias dependiendo si es una administración oral o intravenosa de moxifloxacino de 400 mg calculada a partir de datos obtenidos luego de una aplicación de una dosis única:

Modo de administración	Intravenoso		Oral	
	AUCI [h]	C _{max} /CMI ₉₀ ^{a)}	AUCI [h]	C _{max} /CMI ₉₀
Parámetro (promedio)				
CMI ₉₀ 0,125 mg/l	313	32,5	279	23,6
CMI ₉₀ 0,25 mg/l	156	16,2	140	11,8
CMI ₉₀ 0,5 mg/l	78	8,1	70	5,9

a) 1h infusión.

FARMACOCINÉTICA

Absorción y biodisponibilidad:

Cuando se infunden 400 mg por vía intravenosa durante 1 hora, se alcanzan en el plasma concentraciones máximas de aproximadamente 4,1 mg/l al final de la infusión, lo que se corresponde con un incremento medio cercano al 26 %, en comparación con la administración oral. Si se mide la exposición farmacológica por el valor AUC, de aproximadamente 39 mg^h/l se observa que resulta mínimamente superior a la obtenida luego de la administración oral (35 mg^h/l), en correspondencia con la biodisponibilidad absoluta, próxima al 91%.

Después de la infusión intravenosa (durante 1 hora) de dosis múltiples, las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas en estado de equilibrio (400 mg, una vez al día) variaron, respectivamente, entre 4,1 mg/l y 5,9 mg/l y entre 0,43 mg/ml y 0,84 mg/l. En estado de equilibrio, la

exposición farmacológica durante el intervalo posológico se elevó aproximadamente en un 30 % sobre

PLB S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Avelox i.v._CCDS20

Página 6 de 33

BAYER S.A.
RICARDO GONZALEZ
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

CG



7432

la de la primera dosis. Al concluir la infusión de una hora, se obtuvieron concentraciones en estado de equilibrio medias de 4,4 mg/l.

Distribución: El moxifloxacino se distribuye con gran rapidez hacia el compartimento extravascular. La exposición farmacológica, reflejada por el AUC ($AUC_{nom} = 6 \text{ kg} \cdot \text{h/l}$), es alta y el volumen de distribución en estado de equilibrio (V_{ss}) se aproxima a 2 l/kg. En la saliva se pueden alcanzar concentraciones superiores a las plasmáticas. La unión a las proteínas, establecida en experimentos *in vitro* y *ex 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 sobre todo a la albúmina sérica. Como consecuencia de este valor reducido, las concentraciones de la fracción libre resultan altas ($> 10 \times \text{CIM}$).

El moxifloxacino alcanza concentraciones altas en tejidos como los pulmones (líquido epitelial, macrófagos alveolares, tejido biótico), senos paranasales (senos maxilar y etmoidal, pólipos nasales) y lesiones inflamatorias (líquido de las ampollas por cantáridas), donde las concentraciones totales exceden 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.

Las concentraciones máximas y la relación entre las concentraciones tisular y plasmática en los distintos lugares examinados arrojaron resultados comparables después de aplicar dosis únicas de 400 mg de moxifloxacino por las dos vías de administración.

Metabolismo: el moxifloxacino sufre biotransformación de Fase II y se excreta a través de las vías renales y biliar/fecal como fármaco inalterado, así como sulfocompuesto (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 estudios metabólicos farmacocinéticos de Fase I, interacciones con otros medicamentos en los cuales se encontrara involucrado el sistema enzimático de biotransformación del citocromo P-450.

Independientemente de la vía 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.

Eliminación: el moxifloxacino se elimina del plasma con una vida media 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, $C_{máx}$) de moxifloxacino entre los varones y las mujeres. El sexo no influyó en la absorción del fármaco. Estas diferencias del AUC y la

RAYEN S.A.
VALERIA WILBEFGER
FARMACÉUTICA
APODERADA
Velox i.v. CCDS20
CG

RAYEN S.A.
RIGARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

Crámáx 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 clearance 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).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología (adultos): salvo otra indicación médica se recomienda la siguiente dosificación:

Avelox® 400 mg una vez al día (250 ml de solución para infusión) y no debe sobrepasarse en ningún caso.

Duración del tratamiento: la duración del tratamiento debe determinarse por la gravedad de la infección o la respuesta clínica.

Iniciar la terapia por vía intravenosa y posteriormente cambiar a administración oral cuando esté clínicamente indicado.

- Neumonía: duración total recomendada para el tratamiento secuencial de la neumonía adquirida en la comunidad (administración intravenosa seguida de administración oral): 7 a 14 días.
- Tratamiento de infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos: duración total del tratamiento secuencial (primero por vía intravenosa y luego por vía oral): 7 - 21 días.
- Infecciones intraabdominales complicadas: duración total del tratamiento secuencial (primero por vía intravenosa y luego por vía oral): 5 - 14 días.

No debe excederse la duración de tratamiento recomendada en la indicación correspondiente.

Forma de administración: la infusión de la solución debe llevarse a cabo por vía intravenosa durante 60 minutos.

El material de acondicionamiento primario de la solución para infusión debe llevar la etiqueta "infundir durante 60 minutos".

La solución para infusión se puede administrar directamente o a través de un tubo- T junto con soluciones para infusión compatibles.

Establecido que las siguientes co-infusiones forman mezclas estables durante 24 horas a temperatura ambiente.

VALERIA WILBERG
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Avelox i.v_ CCDS20

Página 8 de 33

BAYER S.A.
RICARDO GUZMÁN REZ 2650
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

CG

horas a temperatura ambiente con la solución para infusión de Avelox®, y por lo tanto se pueden considerar como compatibles: agua para inyectables, cloruro de sodio 0,9%, cloruro de sodio 1 molar, glucosa 5%, glucosa 10%, glucosa 40%, xilitol 20%, solución Ringer, solución Ringer lactato. Si se tiene que administrar la infusión de Avelox® con otro fármaco, debe administrarse cada fármaco por separado (ver "Incompatibilidades").

Sólo deben utilizarse soluciones cristalinas.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes ancianos: no se precisan ajustes de dosis en los ancianos.

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

Pacientes con insuficiencia hepática: no es necesario ajustar la dosis administrada a los pacientes con alteraciones de la función hepática leve a moderada (ver "Precauciones y advertencias especiales de empleo" en pacientes con cirrosis hepática).

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

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

Incompatibilidades: se determinó que las siguientes co-infusiones son incompatibles con la solución para infusión de Avelox®: cloruro de sodio 10%, cloruro de sodio 20 %, bicarbonato de sodio 4,2 %, bicarbonato de sodio 8,4%. (ver "Forma de administración").

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a moxifloxacino o a cualquiera de los excipientes.
- Hipersensibilidad conocida a otros agentes del grupo de las quinolonas.
- Pacientes menores de 18 años de edad.
- Embarazo y lactancia: (ver: "Precauciones y advertencias especiales de empleo" - Efectos sobre el Embarazo y la Lactancia")

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS ESPECIALES DE EMPLEO

En algunos casos, se produjo hipersensibilidad y reacciones alérgicas tras la primera administración: en estos casos debe informarse inmediatamente al médico. Con muy poca frecuencia, las reacciones anafilácticas pueden evolucionar hacia un shock con riesgo para la vida, a veces tras la primera administración. En estos casos debe interrumpirse la administración de Avelox® y aplicarse tratamiento médico (p.ej. tratamiento antishock).

Se ha demostrado que Avelox® prolonga el intervalo QT del electrocardiograma en algunos pacientes.

Ya que las mujeres tienden a tener una línea 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

VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Avelox i.v_ CCDS20

Página 9 de 33

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

CG


QT. Como la magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar con concentraciones crecientes del fármaco, no deben excederse la dosis ni la velocidad de infusión recomendada (400 mg en 60 minutos). 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" (taquicardia helicoidal). No se ha registrado ningún caso de morbilidad cardiovascular atribuible a la prolongación QTc con el tratamiento con Avelox® en más de 9.000 pacientes, sin embargo, ciertas condiciones predisponentes pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Es por ello que el tratamiento con Avelox® deberá evitarse:

- pacientes con hipopotasemia no corregida y
- en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT,
- 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, Avelox® debería ser utilizado con precaución en los siguientes casos:

- en pacientes tratados concomitantemente con drogas que prolongan el intervalo QT como ser cisaprida, la eritromicina, los antipsicóticos y los antidepresivos tricíclicos.
- en pacientes con condiciones proarrítmicas incipientes, como ser bradicardia importante o isquemia miocárdica aguda.
- en 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.
- Si usted o algún miembro de su familia padece deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (enfermedad hereditaria rara) informe a su médico.
- casos de hepatitis fulminante que potencialmente puede provocar falla hepática (inclusive fatal) han sido reportados con Avelox®. 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 Avelox® (ver "Reacciones adversas). 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. Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes donde se sospecha o conocen alteraciones del SNC que puedan predisponer a accesos o reducción del umbral convulsivo.
- Con el uso de antibióticos de amplio espectro, incluyendo Avelox®, se ha informado sobre la presentación de casos de colitis asociada a antibióticos; por lo tanto, es importante considerar este efecto adverso en pacientes que desarrollan diarrea severa asociada al uso de moxifloxacino. Si se


 VALERIA WILDER
 FARMACEUTICA
 APODERADA
 PLB_Avelox i.v_ CCDS20

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

- se deberá utilizar Avelox® con precaución en pacientes con miastenia gravis debido a que se pueden exacerbar los síntomas.

- *Sistema musculoesquelético*

En pacientes que recibían 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.

Las quinolonas han mostrado causar reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. Sin embargo, no se ha observado fotosensibilidad con Avelox® en estudios preclínicos y clínicos especialmente diseñados. Más aún, desde que ha sido inicialmente introducido al mercado, no ha habido evidencia clínica que el Avelox® 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.

No es recomendable el uso de moxifloxacino como 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.

Si el aporte de sodio plantea un problema médico para el paciente (por insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, etc.) se tendrá en cuenta la carga adicional de sodio de la solución para infusión (contenido de cloruro de sodio de la solución para infusión, ver "Fórmula").

- 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").


VALERIA WILBERGER
 FARMACEUTICA
 APODERADA

- 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 Avelox®.
- Se han comunicado casos de polineuropatía sensorial o sensitivomotora que da lugar a parestesias, hipoestusias, disestesias o debilidad en pacientes tratados con quinolonas, incluyendo Avelox®. Debe advertirse a los pacientes en tratamiento con Avelox® 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 Avelox® e instaurar las medidas apropiadas. Se recomienda precaución si Avelox® 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 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.
- Disglucemia: Al igual que con todas las fluoroquinolonas, alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia han sido reportados con Avelox. En pacientes tratados con Avelox, la disglucemia ocurrió predominantemente en pacientes diabéticos de edad avanzada que recibían tratamiento concomitante con agentes hipoglucemiantes (por ejemplo, sulfonilurea) o con insulina. En pacientes diabéticos, se recomienda un control cuidadoso de la glucosa en sangre.

INTERACCIONES

Se ha comprobado que el moxifloxacino no muestra ninguna interacción clínica relevante con estas sustancias: atenolol, ranitidina, suplementos de calcio, teofilina, ciclosporina, anticonceptivos orales, glibenclamida, itraconazol, digoxina, morfina y probenecid. No es necesario ajustar la dosis de estos fármacos.

Antiácidos, minerales y preparados multivitamínicos

La ingestión concomitante de Avelox® por vía oral más antiácidos, minerales o preparados multivitamínicos puede alterar la absorción del primero debido a la formación de complejos quelados con los cationes polivalentes contenidos en estas preparaciones. Por ello las concentraciones plasmáticas podrían descender considerablemente con respecto a las deseadas. De aquí que los antiácidos, los antirretrovirales (p.ej. didanosina) y otras preparaciones que contengan magnesio o aluminio, el sucralfato y los medicamentos con hierro o cinc deberían administrarse como mínimo 4

PAPEL
VALERIA WILBER
FARMACEUTICA
APODERADA

horas antes o 2 horas después de la toma 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 Avelox®. 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:

El moxifloxacino no influye significativamente en la farmacocinética de la digoxina (ni viceversa). Tras la administración repetida de moxifloxacino a voluntarios sanos, la $C_{máx}$ estacionaria de la digoxina se elevó aproximadamente en un 30 % sin que se modificaran los valores de AUC ni las concentraciones mínimas.

Carbón:

La administración concomitante de carbón activado más Avelox® 400 mg oral redujo la disponibilidad sistémica del fármaco en más del 80 % al impedir su absorción in vivo. La aplicación de carbón activado en fases precoces de la absorción impide el incremento posterior de la exposición sistémica en caso de sobredosis.

Tras la administración intravenosa del fármaco, el carbón medicinal sólo reduce ligeramente la exposición sistémica (aprox. 20%).

Alimentos y productos lácteos:

La ingesta (incluidos los productos lácteos) no altera la absorción del Avelox®, que puede tomarse con independencia de los alimentos.

Efectos sobre el embarazo y lactancia:

Embarazo: no se ha establecido la seguridad de uso de Avelox® 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 mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en humanos; en consecuencia el uso de Avelox® durante el embarazo está contraindicado.

Lactancia: Así como sucede con otras quinolonas, Avelox® 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 Avelox® durante la lactancia se encuentra contraindicada.

P. VALERIO S.A.
VALERIA WILBERGHEI
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3852
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas: Las fluoroquinolonas incluyendo el moxifloxacino pueden alterar la habilidad para conducir u operar maquinarias debido a su efecto sobre el SNC y a alteraciones en la visión.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD:

En un estudio de tolerabilidad local no se constataron signos de intolerancia local en perros que habían recibido moxifloxacino por vía intravenosa. Tras la inyección intraarterial se observaron lesiones inflamatorias de los tejidos blandos periarteriales, por lo que debería evitarse la administración intraarterial del moxifloxacino.

Carcinogénesis y mutagénesis: 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 micronúcleos *in vivo* en el ratón fue negativo. Otro ensayo *in vivo* – el ensayo letal 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.

ECG: El moxifloxacino, en concentraciones elevadas, inhibe la corriente rectificadora diferida de potasio del corazón y puede, en consecuencia, prolongar el intervalo QT. Los estudios de toxicidad con dosis ≥ 90 mg/kg, administradas por vía oral a perros para alcanzar concentraciones plasmáticas ≥ 16 mg/l, revelaron una prolongación del intervalo QT pero sin arritmias. Las arritmias ventriculares reversibles y no mortales sólo se observan cuando se administran por vía intravenosa dosis acumulativas más de 50 veces superiores a la dosis humana (> 300 mg/kg) que dan concentraciones plasmáticas ≥ 200 mg/l (más de 30 veces superiores a los valores terapéuticos tras la administración intravenosa).

Toxicidad articular: Las quinolonas han demostrado causar lesiones en los cartílagos de las principales diartrosis de los animales inmaduros. La dosis mínima de moxifloxacino que produjo toxicidad articular por vía oral a perros jóvenes resultó cuatro veces mayor que la dosis terapéutica máxima recomendada (400 mg para una persona de 50 kg) sobre una base de mg/kg y las concentraciones plasmáticas duplicaron o triplicaron las obtenidas con las dosis terapéuticas recomendadas.

Toxicidad sobre la función reproductora. Los estudios de reproducción realizados con ratas, conejos y monos indicaron que el moxifloxacino atraviesa la placenta. Los estudios con ratas (vías oral e iv.) y monos (vía oral) no mostraron indicios de teratogénesis o trastornos de la fertilidad después de administración de moxifloxacino. Se observaron malformaciones esqueléticas en los conejos tratados

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

con una dosis de 20 mg/kg por vía intravenosa. Los resultados de este estudio son consistentes con los efectos conocidos de las quinolonas sobre el desarrollo esquelético. La incidencia de abortos entre monas y conejas se elevó tras la exposición a concentraciones terapéuticas humanas. La administración de dosis 63 veces superiores a la máxima recomendada, sobre una base de mg/kg con concentraciones plasmáticas situadas en el rango terapéutico humano, comportó una disminución del peso fetal, un incremento de las pérdidas prenatales y un ligero alargamiento de la gestación de las ratas así como una hiperactividad espontánea de algunas crías de ambos sexos.

REACCIONES ADVERSAS

A continuación, se presentan las reacciones adversas medicamentosas (RAM) basadas en todos los estudios clínicos con moxifloxacino 400 mg (tratamiento oral y secuencial [IV/ oral]/ administración solo intravenosa), clasificadas según las categorías de frecuencia CIOMS III (n total = 17.951, incluyendo n = 4.583 de los estudios de tratamiento secuencial/ intravenosa; fecha: Mayo del 2010): las RAM descritas en el apartado "frecuentes" se presentaron 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 2010) se realizan 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ 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

P. WILBERGER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3852
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 43118



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	Hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos		Reacciones de ansiedad Hiperactividad psicomotora/agitación	Labilidad emocional Depresión (en <i>casos muy raros</i>) <i>culminación potencial en conducta autolesiva, como ideas de suicidio / pensamientos o intentos de suicidio)</i> Alucinaciones	Despersonalización Reacciones psicóticas, <i>(culminación potencial en conducta autolesiva, como ideas de suicidio / pensamientos o intentos de suicidio)</i>
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	Hipoestesia Trastornos del olfato (incl. anosmia) Sueños anormales Coordinación alterada (incl. alteraciones de la marcha, esp. por mareos o vértigo; <i>en casos muy raros</i>	Hiperestésia

P. VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
AFODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

CG



Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
		Somnolencia	ocasionando caídas con lesiones, esp. en los ancianos) Convulsiones de diferentes manifestaciones clínicas (incl. convulsiones de tipo gran mal) Atención alterada 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			Tinnitus Alteraciones en la audición, incluyendo sordera (normalmente reversible)	

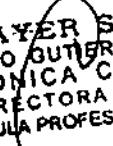
BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13118

CG

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
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 <i>Torsade de pointes</i> * <i>Paro cardíaco*</i> * (especialmente en pacientes con graves trastornos proarrítmicos subyacentes, como bradicardia clínicamente significativa, isquemia miocárdica aguda)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea (incluyendo trastornos asmáticos)		
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)	


 VALERIA WILBERGER
 FARMACEUTICA
 APODERADA


 BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ JAS
 VERONICA CASAR
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL 12119

74612



Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
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)	<i>Hepatitis fulminante que puede ocasionar insuficiencia hepática potencialmente mortal (incl. casos mortales)</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				<i>Reacciones cutáneas ampollasas como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica (potencialmente mortal)</i>
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo		Artralgia Mialgia	Tendinitis Tono muscular aumentado y calambres musculares Debilidad muscular	<i>Rotura tendinosa Artritis Alteración de la marcha (causada por síntomas musculares, tendinosos o articulares) Exacerbación de síntomas de la miastenia grave</i>

RICARDO A. VALERIA WILBERGER FARMACEUTICA APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3852
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 13119

CG

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos renales y urinarios		<i>Deshidratación (causada por diarrea o por ingesta reducida de líquidos)</i>	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 que siguen tratamiento secuencial i.v./oral:

Frecuentes: aumento de la gamma-glutamyltransferasa

Poco frecuentes: taquiarritmias ventriculares, hipotensión, vasodilatación, colitis asociada a los 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 deshidratación, en especial en 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 recomiendan medidas terapéuticas adecuadas, inclusive registros ECG, según la condición clínica del paciente.

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.

VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

CG



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

En Uruguay:

CIAT: (2) 1722

En Paraguay

Centro Nacional de Toxicología – Emergencias Médicas– Telef. 204-800.

PRESENTACIÓN

Avelox® IV inyectable para infusión: 1 frasco de vidrio de 250 ml conteniendo 400 mg de moxifloxacin.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar en el envase original a temperatura ambiente (15 y 30 °C).

No debe ser conservado en heladera o ambientes fríos.

Si ocurriera una precipitación durante el almacenaje en frío (a temperaturas por debajo de 15°C), redisolver agitando la solución a temperatura ambiente (15°C a 30°C). Es por ello que no se recomienda almacenar en heladera.

Antes de la administración, el producto deberá examinarse visualmente para detectar partículas. Debe usarse solamente la solución limpia que no contenga partículas.

Administrar en un período no menor de 60 minutos.

No mezclar ni coadministrar con otros fármacos si la compatibilidad no está probada.

Descartar inmediatamente la solución no utilizada.

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

©Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer Pharma AG, D-51368, Leverkusen, Alemania.

Importado y distribuido por: BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652, (B1605EHD), Munro, Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado: N° 48.114

En Uruguay:

Importado y distribuido por: Bayer S.A., R.L. N° 4 - Paysandú 1283 –Montevideo.

Reg. M.S.P. N° 38355.

Venta bajo receta profesional

D.T.: Q.F. Alinne Galbarini

Servicio de información personalizada: 0800-2104

En Paraguay:

Importado y Distribuido por Bayer S.A. Avda. Santa Teresa 2245 casi Avda. Aviadores del Chaco

Versión: CCDS 20

PLB_Avelox i.v_ CCDS20

CG

Página 21 de 34

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD),
VERÓNICA A. CARRERO
AUTORIZADA
CORREO: bayer@bayer.com.ar
MATRÍCULA: FARMACÉUTICA N° 10