



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

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN Nº **6887**

BUENOS AIRES, 25 SEP 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008893-14-6 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 PROMIRA / MOXIFLOXACINO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, MOXIFLOXACINO (como Clorhidrato) 400,0 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 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 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.7.*

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº **6887**

Que a fojas 177 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

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 PROMIRA / MOXIFLOXACINO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, MOXIFLOXACINO (como Clorhidrato) 400,0 mg, aprobada por Certificado Nº 48.394 y Disposición Nº 7110/99, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 109, 138 y 167, para los rótulos, de fojas 89 a 108, 118 a 137 y 147 a 166, para los prospectos y de fojas 110 a 117, 139 a 146 y 168 a 175, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7110/99 los rótulos autorizados por las fojas 109, los prospectos autorizados por las fojas 89 a 108 y la información para el



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

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN Nº

6887

paciente autorizada por las fojas 110 a 117, 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 Nº 48.394 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

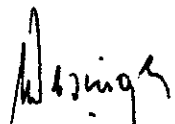
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente,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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-008893-14-6

DISPOSICIÓN Nº

6887

Jfs


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6887** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.394 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: PROMIRA / MOXIFLOXACINO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, MOXIFLOXACINO (como Clorhidrato) 400,0 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7110/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007044-99-8.-

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|---|-----------------------------------|--|
| Rótulos, Prospectos e información para el paciente. | Anexo de Disposición N° 4162/12.- | Rótulos de fs. 109, 138 y 167, corresponde desglosar fs. 109. Prospectos de fs. 89 a 108, 118 a 137 y 147 a 166, corresponde desglosar de fs. 89 a 108. Información para el paciente de fs. 110 a 117, 139 a 146 y 168 a 175, corresponde desglosar de fs. 110 a 117.- |



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

El presente sólo tiene valor probatorio anexo 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 N° 48.394 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....25-SEP-2014.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-008893-14-6

DISPOSICIÓN N°

6887

Jfs

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

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 |
| Croscarmelosa 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.

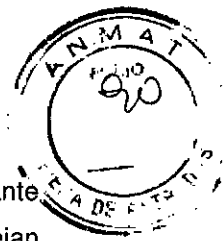
DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICOS

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

6887



miconúcleos 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.

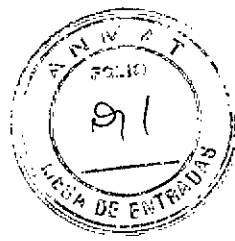
ECG: en concentraciones elevadas, el moxifloxacino es un inhibidor de la corriente rectificadora tardía de potasio del corazón y, en consecuencia, podría causar prolongación del intervalo QT. Estudios toxicológicos realizados en perros con dosis orales ≥ 90 mg/kg, que producen concentraciones plasmáticas ≥ 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 electroretinograma 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.

6887



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 β -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.

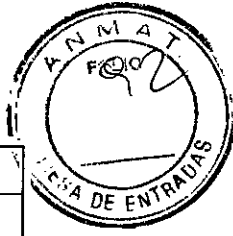
Efecto sobre la flora intestinal en seres humanos: en dos estudios realizados en voluntarios, se observaron los siguientes cambios en la flora intestinal después de la administración oral de moxifloxacino. Disminuyeron las concentraciones de *E. coli*, subespecies de *Bacillus*, *Bacteroides vulgatus*, *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 | | |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> | | |

MALENA FARMACÉUTICA

6887



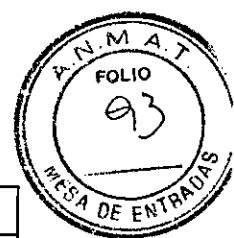
| Sensible | Intermedia | Resistente |
|---|------------|--|
| Bacterias grampositivas | | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> * incluidas las cepas multirresistentes de <i>Streptococcus pneumoniae</i> [MDRSP] incluídas las cepas conocidas como PRSP (<i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilinas) y las resistentes a dos o más de los antibióticos siguientes: penicilina (CMI ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$), cefalosporinas de 2 ^a 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 |

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
MADRID, ESPAÑA

PLB_Promira comp._ CCDS 19

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 352 - (B1635EHD) M
VERÓNICA CASARÓ
FARMACÉUTICA
COORDINADORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N.º 117

Página 4 de 29



| 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

+ Promira® no se recomienda para el tratamiento de infecciones por *S. aureus* resistentes a metilina (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> | |
| | <i>Proteus mirabilis</i> * | |



| Sensible | Intermedia | Resistente |
|--------------------------------|---|------------|
| Bacterias gramnegativas | | |
| <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

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APDO

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez
VERÓNICA
MATRICULA PROFESIONAL N°

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 $C_{m\acute{a}x}$ / 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 | |
|------------------------|-------------|-----------------------------|---------|--------------------------|
| | AUC [h] | $C_{m\acute{a}x}$ /CIM90 a) | AUC [h] | $C_{m\acute{a}x}$ /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

FARMACOCINÉTICA

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

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 horas post-aplicación. 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 ($AUC_{norm}=6 \text{ kg}\cdot\text{h/l}$) 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 $> 10 \times \text{CIM}$. 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.

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, $C_{\text{máx}}$) de moxifloxacino entre los varones y las mujeres. El sexo no influyó en la absorción del fármaco. Estas diferencias del AUC y la $C_{\text{máx}}$ 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 $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)

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).

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 más de los siguientes antibióticos: penicilina ($MIC \geq 2 \mu g/ml$), 2^{da} generación cefalosporinas (p. ej. cefuroximo), macrólidos, tetraciclinas, y trimetoprima /sulfametoxazol.

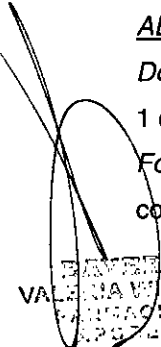
POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

ADULTOS:

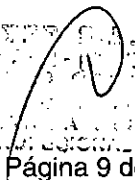
Dosis: Salvo otra indicación médica se recomienda la siguiente dosificación:

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.


 BAYER S.A.
 VALERIA WILDBERGER
 FARMACÉUTICA
 S.R.L.

PLB_Promira comp._ CCDS 19


 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS Y FARMACIA
 COMISIÓN NACIONAL DE FARMACIA
 MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 1000

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).

Información adicional sobre poblaciones especiales

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 de dosis 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”).

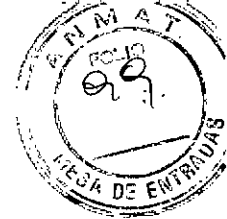
Pacientes con insuficiencia renal: no se precisa ajuste de dosis en pacientes con cualquier grado de disfunción renal (incluso con clearance de creatinina ≤ 30 ml/min/1,73m²) y en pacientes en diálisis crónica, por ejemplo, hemodiálisis y diálisis peritoneal ambulatoria continua.

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 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 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:

- 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 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.<

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 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.

[Handwritten signature]

Mesa de Entradas
Página 12 de 29

- Moxifloxacin 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 moxifloxacin *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, hipoestusias, 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 moxifloxacin. 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 moxifloxacin 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 moxifloxacin.
- Disglucemia: Al igual que con todas las fluoroquinolonas, alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia han sido reportados con Promira. En pacientes tratados con Promira, 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 demostrado la ausencia de interacciones clínicamente relevantes entre Promira® y las siguientes sustancias: atenolol, ranitidina, suplementos de calcio, teofilina, ciclosporina, contraceptivos orales, glibenclamida, itraconazol, digoxina, morfina, probenecid. No se requiere ajuste de dosis con estas drogas.

Antiácidos, minerales y multivitamínicos: la ingestión concomitante de moxifloxacin 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 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 realizan en **negrita y cursiva**.

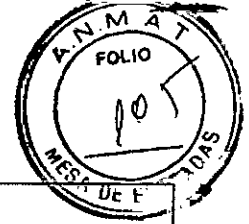
Los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

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 |
| 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 |

| Clase de órgano o sistema (MedDRA) | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras |
|------------------------------------|-------------------|---|--|--|
| Trastornos psiquiátricos | | Reacciones de ansiedad Hiperactividad psicomotora/agitación | Labilidad emocional Depresión (<i>en casos muy raros 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 Somnolencia | 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 ocasionando caídas con lesiones, esp. en los ancianos</i>) Convulsiones de diferentes manifestaciones clínicas (incl. convulsiones de tipo gran mal) Atención alterada Trastornos del | Hiperestesia |

0887



| Clase de órgano o sistema (MedDRA) | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras |
|---|--|---|--|--|
| | | | 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) | |
| 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) | | |

| 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) |

BAYER S.A.
VALERIA WILBERCEP
FARMACÉUTICA
APODERADA

PLB_Promira comp._ CCDS 19

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez SCS2 - (612) 058HD) M.L.
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 12

Página 18 de 29

| Clase de órgano o sistema (MedDRA) | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras |
|---|--|--|---|--|
| 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 |
| 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 | |

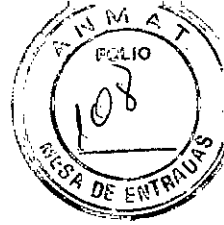
Los siguientes efectos adversos son más frecuentes en el subgrupo de pacientes con tratamiento secuencial i.v./ oral:

Frecuentes: Aumento de la gamma-glutamyltransferasa.

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).

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

688



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.

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 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 19

Fecha de última revisión:

BAYER S.A.
VALENTIN VOLLMERGER
FARMACÉUTICA
ARGENTINIANA

RICARDO GUTIERREZ
VICEDIRECTOR GENERAL
COMISIÓN NACIONAL DE
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 11

87



PROYECTO DE RÓTULO

PROMIRA®

MOXIFLOXACINO

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Moxifloxacino.....400,0 mg

(Como clorhidrato).

En un excipiente de celulosa microcristalina, croscaramelosa sódica, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, oxido férrico, hipromelosa, macrogol 4000 y dióxido de titanio.

POSOLOGÍA

Según prescripción médica.

ADVERTENCIAS

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

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 Pharma AG, Leverkusen, Alemania.

Importado y distribuido por BAYER S.A.

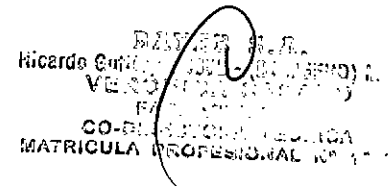
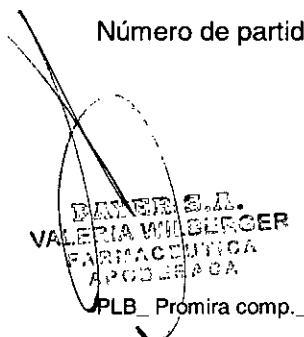
Ricardo Gutiérrez 3652-(B1605EHD), Munro, Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado: N° 48.394.

Número de partida y serie



femenino, incluyendo salpingitis y endometritis).

- 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).

2. QUÉ DEBE SABER ANTES DE TOMAR PROMIRA®

No tome Promira®

En el caso de presentar alergia (hipersensibilidad) conocida al moxifloxacino, a otra quinolona o a cualquiera de los demás componentes de Promira®.

Si está embarazada o en periodo de lactancia.

Si tiene menos de 18 años de edad. .

No tome Promira® e informe a su médico si alguna de estas circunstancias le afecta.

Advertencias y precauciones

Tenga especial cuidado con Promira®:

- Si presenta un electrocardiograma con un intervalo QT prolongado (retraso en la conducción de señales eléctricas), es decir, menor frecuencia cardiaca; si presenta hipopotasemia (niveles bajos de potasio en sangre); si recibe agentes antiarrítmicos como quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol. Si está en tratamiento con cisaprida, eritromicina, antipsicóticos o antidepresivos tricíclicos.
- Si presenta bradicardia significativa (ritmo cardiaco muy bajo) o isquemia miocárdica aguda.
- Si presenta alguna enfermedad grave del hígado tales como cirrosis, hepatitis fulminante, insuficiencia hepática.
- Pacientes mujeres y ancianos, más susceptibles a medicamentos que prolongan el intervalo QT.
- Si presenta reacción en la piel y aparición de ampollas o necrólisis epidérmica tóxica con el uso de Promira®.
- El tratamiento con quinolonas puede provocar crisis epilépticas. Promira® debe utilizarse con precaución en pacientes donde se sospecha o conocen alteraciones del sistema nervioso central que puedan predisponer a convulsiones. Se podría dar el caso de rupturas de tendón en el hombro, mano, tendón de Aquiles, especialmente en pacientes que reciben o recibieron tratamiento con corticosteroides y en mayores de 65 años.
- Si presenta diarrea grave asociada a la toma del antibiótico.
- Si presenta miastenia gravis.
- Dado que los antibióticos quinolónicos pueden aumentar la sensibilidad de la piel a la luz solar o UV se debe evitar la exposición prolongada las mismas durante el uso de Promira®. .
- Si se presenta alergia después de la primera toma del antibiótico.
- Si presenta una enfermedad inflamatoria pélvica complicada

- Si presenta una infección con SAMR (*Staphylococcus aureus*. Metaciclina-resistente). Si presenta síntomas de neuropatía como dolor, ardor, hormigueo, insensibilidad o debilidad debe informar a su médico antes de continuar con el tratamiento.
- Si presenta antecedentes de enfermedad psiquiátrica o reacciones psicóticas.
- En pacientes diabéticos se recomienda un control cuidadoso de la glucosa en sangre.

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

Otros medicamentos y Promira®

Se ha demostrado la ausencia de interacciones clínicamente relevantes entre Promira® y las siguientes sustancias: atenolol, ranitidina, suplementos de calcio, teofilina, ciclosporina, anticonceptivos orales, glibenclamida, itraconazol, digoxina, morfina, probenecid.

Los antiácidos, los fármacos antirretrovirales (p.ej. didanosina) y otros medicamentos que contengan magnesio, aluminio, sucralfato, hierro o zinc deben administrarse al menos 4 horas antes o 2 horas después del moxifloxacino.

Promira® con alimentos y productos lácteos

Promira® puede tomarse independientemente de las comidas.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia no tome Promira®.

Conducción y uso de máquinas

Promira® puede alterar la habilidad para conducir u operar maquinarias por su efecto sobre el Sistema Nervioso Central y su alteración en la visión.

3. CÓMO TOMAR PROMIRA®

Dosis

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

Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse enteros con un vaso de agua, con o sin comidas.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la infección o la respuesta clínica:

| 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) |

Si toma más Promira® del que debiera

En caso de sobredosis, se recomienda iniciar el tratamiento médico adecuado, inclusive con mediciones del electrocardiograma, según la condición clínica del paciente.

El uso temprano de carbón activado, después de la administración oral, ayuda a evitar el incremento excesivo de los niveles sistémicos de moxifloxacino.

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.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, Promira® puede causar reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufran.

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.

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

Frecuentes: podrían afectar hasta a 1 de cada 10 personas

-**Infecciosas:** sobreinfección micótica (hongos)

- **Trastornos del sistema nervioso:** Cefalea, Mareos

- **Trastornos del sistema cardiovascular:** Prolongación del intervalo QT en pacientes con P.E.A.

- **Hipopotasemia**

RICARDO GUTIÉRREZ (PROMERGEN) M.
 VERCÓNICA CALVARO
 COORDINADORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL N° 1° -
 Página 25 de 29



- **Trastornos gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, diarrea
- **Trastornos hepato-biliares:** Aumento de las transaminasas (enzimas hepáticas)
- **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Reacciones en el lugar de inyección e infusión

Poco frecuentes: podrían afectar hasta a 1 de cada 100 personas

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático ;** recuento bajo de glóbulos rojos (anemia) , recuento bajo de glóbulos blancos (Leucopenia), niveles bajos de determinados glóbulos blancos (Neutropenia), descenso o incremento de determinadas células sanguíneas relacionadas con la coagulación de la sangre (Trombocitopenia, Trombocitemia, Tiempo de protombina prolongado/ aumento del RIN)

Trastornos del sistema inmunológico: Reacción alérgica, prurito, exantema, urticaria, eosinofilia en sangre

Trastornos nutricionales y metabólicos: Hiperlipidemia (elevación de los lípidos/grasas en la sangre)

- **Trastornos psiquiátricos:** Reacción de ansiedad, Hiperactividad psicomotora/agitación -

Trastornos del sistema nervioso: Sensación de hormigueo, Alteración del gusto, Confusión y desorientación, Trastornos del sueño, Temblor, Vértigo, Somnolencia

- **Trastornos oculares:** alteraciones visuales

- **Trastornos del sistema cardiovascular:** Prolongación del intervalo QT (retraso en la conducción de señales eléctricas), palpitations, Taquicardia, Vasodilatación

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Dificultad para respirar (incluyendo trastornos asmáticos)

- **Trastornos gastrointestinales:** Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos, Estreñimiento, Dispepsia (indigestión), Flatulencia, Gastroenteritis (excepto gastroenteritis erosiva), aumento de una determinada enzima digestiva en la sangre (amilasa)

- **Trastornos hepato-biliares:** Alteración de la función hepática (incluyendo aumento de una enzima hepática en sangre, LDH), aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de una enzima hepática en sangre (gammaglutamiltransferasa y/o fosfatasa alcalina).

- **Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y del hueso:** Dolores articulares, dolores musculares

- **Trastornos renales y urinarios:** Deshidratación (causada por diarrea o por ingesta reducida de líquidos)

- **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Sensación de malestar, Dolor inespecífico, Sudoración, (Trombo) flebitis en el lugar de la infusión

Raros: podrían afectar hasta a 1 de cada 10000 personas

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Alteración de la coagulación de la sangre (Nivel anormal de tromboplastina).

- **Trastornos del sistema inmunológico:** reacción alérgica súbita grave o reacción anafiláctica / anafilactoide, Edema alérgico / angioedema (incl. edema de laringe que ponga en riesgo la

vida). **Trastornos nutricionales y metabólicos:** Hiperglucemia (Aumento de la glucosa en sangre), -



Hiperuricemia (aumento del ácido úrico en sangre)

- **Trastornos psiquiátricos:** Labilidad emocional, Depresión (en casos muy raros conduciendo a la autolesión, ideas de suicidio / pensamientos o intentos de suicidio), Alucinaciones
- **Trastornos del sistema nervioso:** Trastornos de la sensación cutánea (Hipoestesia), Trastornos del olfato (incl. pérdida del olfato), Sueños anormales, Alteraciones de la coordinación (incl. alteraciones de la marcha, esp. por mareos o vértigo; en casos muy raros ocasionando caídas con lesiones, especialmente en los ancianos), Convulsiones (incl. convulsiones de tipo grand mal), Atención alterada, Trastornos del habla, Amnesia (pérdida de la memoria), Neuropatía periférica y polineuropatía
- **Trastornos auditivos y laberínticos:** Alteraciones en la audición, incluyendo sordera (normalmente reversible), Zumbidos / ruidos en los oídos (Tinnitus)
- **Trastornos del sistema cardiovascular:** Taquiarritmias ventriculares, Síncope, Hipertensión, Hipotensión
- **Trastornos gastrointestinales:** Dificultad para tragar (Disfagia), Estomatitis, Colitis asociada a antibióticos (en casos muy raros asociada a complicaciones potencialmente mortales)
- **Trastornos hepato-biliares:** Coloración amarillenta de piel y del blanco de los ojos (Ictericia) hepatitis (predominantemente colestásica)
- **Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y del hueso:** Dolor e inflamación en los tendones (Tendinitis), Tono muscular aumentado y calambres musculares, Debilidad muscular
- **Trastornos renales y urinarios:** Insuficiencia renal, Fallo renal debido a deshidratación, esp. en ancianos con alteraciones renales preexistentes), Edema (hinchazón)

Muy raras: no puede estimarse de los datos disponibles

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Alteraciones de la coagulación (Aumento del nivel de protrombina /descenso de RIN, Anomalías del nivel de protrombina /RIN anormal)
- **Trastornos del sistema inmunológico:** reacción alérgica súbita grave o Shock anafiláctico/anafilactoide (que puede poner en riesgo la vida)
- **Trastornos nutricionales y metabólicos:** Niveles de glucosa en sangre anormalmente bajos (Hipoglucemia)
- **Trastornos psiquiátricos:** Despersonalización, Reacciones psicóticas (pudiendo conducir a autolesión, ideas de suicidio / pensamientos o intentos de suicidio)
- **Trastornos del sistema nervioso:** Sensación de cosquilleo (Hiperestesia)
- **Trastornos oculares:** Pérdida transitoria de la visión (especialmente durante las reacciones del SNC)
- **Trastornos del sistema cardiovascular:** Arritmias inespecíficas, Torsade de pointes y Paro cardiaco (Especialmente en pacientes con graves trastornos proarrítmicos subyacentes, como bradicardia clínicamente significativa, isquemia miocárdica aguda)
- **Trastornos hepato-biliares:** Hepatitis fulminante que puede ocasionar insuficiencia hepática potencialmente mortal
- **Trastornos en la piel y en el tejido celular subcutáneo:** Reacciones cutáneas ampollasas como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica (potencialmente mortal)

6887



- **Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y del hueso:** Rotura tendinosa, Artritis, Alteración de la marcha (causada por síntomas musculares, tendinosos o articulares), Exacerbación de síntomas de la miastenia gravis

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 PROMIRA®

Mantener este medicamento 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.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene Promira®

Cada comprimido recubierto contiene:

Moxifloxacino 400,0 mg (Como clorhidrato)

Excipientes de celulosa microcristalina, croscaramelosa sódica, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, óxido férrico, hipromelosa, macrogol 4000 y dióxido de titanio.

Presentación de Promira®

Envases con 5 y 7 comprimidos recubiertos

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, 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

BAYER S.A.
VALENCIA SLENDER
FARMACÉUTICA
PLB Promira comp. CCDS 19

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
MUNRO, PROV. BUENOS AIRES
MATRÍCULA FARMACÉUTICA N° 116


6887

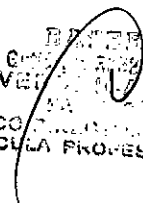


Versión: CCDS 19

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 responde 0800-333-1234


DAFER S.A.
VALEA WILBERGER
FARMACÉUTICA


DAFER S.A.
Ricardo G... - (C) ...
VEN...
CO...
MATRÍCULA PROFESIONAL N° ...