

## BRONCOMICINA DALLAS

### Moxifloxacin

Antibiótico

• 400 mg. x 8 comp. rec.

#### FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Moxifloxacin (Clorhidrato) 400 mg.

Excipientes ..... c.s.p.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

La Moxifloxacin es un agente antibacteriano de la clase de las fluoroquinolonas, de amplio espectro y acción bactericida. La moxifloxacin posee actividad in vitro frente a una amplia gama de microorganismos grampositivos y gramnegativos, anaerobios, bacilos ácido alcohol resistentes y bacterias atípicas como *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Legionella*.

#### MECANISMO DE ACCIÓN Y DATOS FARMACOCINÉTICOS:

La moxifloxacin es eficaz frente a bacterias resistentes a  $\beta$ -lactámicos y macrólidos y, en estudios en animales infectados, ha demostrado tener una alta actividad frente a la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, tanto in vitro como en infecciones clínicas.

Microorganismos grampositivos: *Staphylococcus aureus* (incluidas cepas sensibles a metilina).

*Streptococcus pneumoniae* (incluidas cepas resistentes a penicilina y macrólidos).

*Streptococcus pyogenes* (grupo A).

Microorganismos gramnegativos:

*Haemophilus influenzae* (incluidas cepas  $\beta$ -lactamasa negativas y positivas).

*Haemophilus parainfluenzae*.

*Klebsiella pneumoniae*.

*Moraxella catarrhalis* (incluidas cepas  $\beta$ -lactamasa negativas y positivas).

*Escherichia coli*.

*Enterobacter cloacae*.

Atípicos:

*Chlamydia pneumoniae*.

*Mycoplasma pneumoniae*.

*Legionella pneumophila*.

La acción bactericida de la moxifloxacin resulta de su interferencia con las topoisomerasas bacterianas II y IV. Las topoisomerasas son enzimas esenciales que controlan la topología del ADN bacteriano y ayudan a la replicación, reparación y transcripción del mismo. La moxifloxacin exhibe acción bactericida dependiente de concentración. Las concentraciones bactericidas mínimas son generalmente similares a las concen-

traciones inhibitorias mínimas.

Los mecanismos de resistencia que inactivan penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos y tetraciclinas, no interfieren en la actividad antibacteriana de la moxifloxacin. No hay resistencia cruzada entre la moxifloxacin y estos agentes. Hasta la fecha, no se ha observado resistencia mediada por plásmidos. Se ha demostrado una frecuencia de resistencia muy baja ( $10^{-6}$  a  $10^{-7}$ ). Los estudios in vitro han demostrado que la resistencia a la moxifloxacin se desarrolla lentamente, mediante mutaciones de pasos múltiples.

Las exposiciones en serie de microorganismos a concentraciones sub-CIM de moxifloxacin, sólo mostraron un pequeño aumento de los valores CIM. Se ha observado resistencia cruzada entre quinolonas; sin embargo, algunos microorganismos grampositivos y anaerobios resistentes a otras quinolonas, son sensibles a la moxifloxacin.

Absorción y biodisponibilidad: la moxifloxacin se absorbe rápida y casi completamente después de su administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 90% después de la administración oral de una dosis de 400 mg.

La farmacocinética es lineal en el rango de 50-800 mg en dosis única y hasta 600 mg una vez al día, durante 10 días. Después de una dosis oral de 400 mg, las concentraciones pico de 3,1 mg/L se alcanzan entre 0,5 y 4 horas después de su administración. Las concentraciones plasmáticas pico y valle en estado estable (400 mg una vez al día) son de 3,2 y 0,6 mg/L, respectivamente. No se observa acumulación en estado estable.

Distribución: la moxifloxacin se distribuye hacia los espacios extravasculares muy rápidamente. La exposición al fármaco en términos de AUC es alta; el volumen de distribución en estado estable asciende a un volumen de aproximadamente 2 L/Kg. En saliva, se pueden alcanzar concentraciones pico mayores a las plasmáticas. Debido a una baja unión a proteínas (aproximadamente del 45%), se observan concentraciones pico libre elevadas ( $> 10 \times$  CIM). En estudios in vitro y in vivo la unión a proteínas en el rango entre 0,02 y 2 mg/L resultó en una unión a proteínas de aproximadamente el 45%, independientemente de la concentración del fármaco. La moxifloxacin se une principalmente a la albúmina sérica.

La moxifloxacin alcanza altas concentraciones en tejidos

como pulmón (líquido epitelial, macrófagos alveolares), senos paranasales (senos maxilares y etmoidal, pólipos nasales) y lesiones inflamatorias (líquido de vesículas), donde se alcanzan concentraciones que exceden a las plasmáticas. Se observan altas concentraciones de fármaco libre en los líquidos intersticiales (saliva, intramuscular, subcutáneo).

Metabolismo: la moxifloxacin sufre biotransformación de fase II, originándose dos metabolitos microbiológicamente inactivos.

Eliminación: la moxifloxacin se elimina de plasma y saliva en una vida media terminal promedio de aproximadamente 12 horas. La depuración corporal total aparente promedio, después de una dosis de 400 mg, varía entre 179 y 246 mL./min.

La depuración renal de 24 a 53 mL./min, sugiere reabsorción tubular parcial del fármaco a nivel renal. Aproximadamente 19% de la moxifloxacin se excreta inalterado en orina y alrededor de 25%, en heces.

No hay diferencias significativas en la farmacocinética de la moxifloxacin entre sujetos jóvenes y adultos mayores (ancianos).

La farmacocinética de la moxifloxacin no cambia significativamente en presencia de insuficiencia renal (incluyendo depuración de creatinina menor a 30 mL./min/1,73 m<sup>2</sup>). No hay experiencia en sujetos en diálisis. Las concentraciones plasmáticas en pacientes con insuficiencia hepática (Child Pugh A y B) no revelan diferencias clínicamente relevantes en comparación con sujetos sanos. No hay experiencia con pacientes en Child Pugh C.

Farmacodinamia: efecto sobre la microbiota (flora) intestinal en humanos: en dos estudios en voluntarios, se observaron los siguientes cambios en la microbiota intestinal después de la administración de moxifloxacin: disminuyeron *E. Coli*, *Bacillus* spp., *Enterococci* y *Klebsiella* spp., así como los Anaerobios, *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* y *Peptostreptococcus*. Estos cambios regresaron a lo normal después de dos semanas. No se encontró toxina de *Clostridium* difícil.

#### INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

- Neumonía adquirida en la comunidad\*
- Sinusitis aguda.\*
- Agudización de bronquitis crónica.\*
- Infecciones bacterianas de piel

y tejidos blandos.\*

\*Causadas por microorganismos susceptibles.

#### **CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad conocida a la moxifloxacina u otras quinolonas. Embarazo y lactancia. Niños menores de 18 años.

#### **POSOLÓGIA:**

La dosis habitual de la moxifloxacina es de 400 mg por vía oral, cada 24 horas. La duración del tratamiento depende de la severidad de la infección y la respuesta clínica. La dosis recomendada para neumonía adquirida en la comunidad es de 400 mg una vez al día, durante 7 a 14 días.

Administración Oral

Duración

Neumonía adquirida en la comunidad 10 días.

Sinusitis aguda 7 días.

Agudización de bronquitis crónica 5 días.

Infecciones bacterianas de piel y tejidos blandos 7 días.

Los comprimidos de moxifloxacina se han probado en estudios clínicos durante más de 14 días de tratamiento.

Los comprimidos deben ingerirse enteros, con un poco de agua. Pueden ingerirse independientemente de la ingestión de alimentos.

#### **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**

La moxifloxacina, al igual que otras quinolonas y macrólidos, ha demostrado prolongar el intervalo QTc. Aunque el grado de esta prolongación del QTc es pequeño (1,2%), la moxifloxacina debe utilizarse con precaución en pacientes con síndromes congénitos o adquiridos de prolongación del QTc y en pacientes con hipocaliemia o bajo medicación concomitante conocida de prolongar el intervalo QTc (antiarrítmicos de clases Ia y III). Un efecto aditivo de moxifloxacina y otros fármacos que prolongan el intervalo QTc, como cisaprida, eritromicina, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos, no puede excluirse; por lo tanto, moxifloxacina debe utilizarse con precaución cuando se administra junto con éstos.

Debido a la limitada experiencia clínica, la moxifloxacina debe utilizarse con precaución en pacientes con condiciones proarrítmicas, como bradicardia significativa o isquemia miocárdica aguda.

La magnitud de la prolongación del QTc puede aumentar con concentraciones mayores del fármaco. De este modo, no debe excederse la dosis recomenda-

da de 400 mg durante el tiempo de administración de la infusión en un período no menor de 60 minutos, pues la prolongación del QTc puede conducir a aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia ventricular helicoidal. No ha ocurrido morbilidad o mortalidad atribuible a la prolongación del QTc por el tratamiento con moxifloxacina en más de 8.000 pacientes; (administración oral e intravenosa); sin embargo, ciertas condiciones predisponentes pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Fotosensibilidad: en otras quinolonas se han registrado casos de fototoxicidad. Sin embargo, en un estudio en voluntarios se llegó a la conclusión de que la moxifloxacina no posee ningún potencial fototóxico medible. No obstante, debe advertirse a los pacientes que se encuentren en tratamiento con quinolonas, el evitar exposiciones prolongadas a rayos (ultravioleta) o a la luz solar.

Pacientes con antecedentes de alteraciones tendinosas relacionadas con el tratamiento con quinolonas: puede ocurrir inflamación y ruptura tendinosa durante el tratamiento a base de quinolonas, particularmente en pacientes adultos mayores y en aquellos que reciben corticoides en forma concomitante. Al primer signo de dolor o inflamación, los pacientes deben discontinuar el tratamiento y poner en reposo el(los) miembro(s) afectado(s). No se han reportado rupturas tendinosas durante o después de los estudios clínicos con la moxifloxacina.

En pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) no se recomienda el uso de la moxifloxacina.

Se sabe que las quinolonas pueden provocar crisis convulsivas, por lo que la moxifloxacina debe utilizarse con precaución en pacientes con alteraciones del SNC que puedan predisponer a crisis convulsivas o disminuir el umbral convulsivo.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antimicrobianos de amplio espectro; por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea durante o después del uso de antibióticos.

Las relaciones anafilácticas en muy raras situaciones pueden progresar hacia estado de choque que amenace la vida, aún después de la primera administración; en estos casos, la moxifloxacina debe discontinuarse, requiriéndose de tratamiento médico para el estado de

choque.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

Se dispone de pocos datos acerca de la sobredosis. Dosis únicas de hasta 1.200 mg y dosis múltiples de 600 mg, por 10 días se administraron a sujetos sanos, sin efectos indeseables significativos. En el caso de sobredosis, se recomienda instituir cuidados de apoyo apropiados, en base al estado clínico del paciente.

#### **RESTRICCIONES DE USO:**

No se han establecido la seguridad del uso de moxifloxacina en este tipo de pacientes embarazadas y en temporada de lactancia, por lo que su uso está restringido.

#### **CONSERVACIÓN:**

En su envase original, a temperatura ambiente (15° a 30°C).

#### **PRESENTACIÓN:**

Envase conteniendo 8 comprimidos recubiertos.