

FICHA TÉCNICA

TABLA DE CONTENIDO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
3. FORMA FARMACÉUTICA
4. DATOS CLÍNICOS
 - 4.1 Indicaciones terapéuticas
 - 4.2 Posología y forma de administración
 - 4.3 Contraindicaciones
 - 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo
 - 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
 - 4.6 Embarazo y lactancia
 - 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria
 - 4.8 Reacciones adversas
 - 4.9 Sobredosificación
5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
 - 5.1 Propiedades farmacodinámicas
 - 5.2 Propiedades farmacocinéticas
 - 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad
6. DATOS FARMACÉUTICOS
 - 6.1 Relación de excipientes
 - 6.2 Incompatibilidades
 - 6.3 Periodo de validez
 - 6.4 Precauciones especiales de conservación
 - 6.5 Naturaleza y contenido del envase
 - 6.6 Instrucciones de uso/manipulación
7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
9. FECHA DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
10. FECHA DE AUTORIZACIÓN DE LA FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Actira 400 mg, comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido recubierto contiene 436,8 mg de hidrocloreuro de moxifloxacino, equivalentes a 400 mg de moxifloxacino.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Actira 400 mg comprimidos recubiertos está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas:

Infecciones respiratorias

- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica
- Neumonía adquirida en la comunidad, excepto neumonía grave
- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada)

Actira 400 mg comprimidos recubiertos está indicado en el tratamiento de las infecciones anteriores causadas por microorganismos sensibles a moxifloxacino.

Deberán considerarse las directrices locales oficiales respecto a la resistencia antibacteriana y al uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Dosificación

Un comprimido recubierto de 400 mg una vez al día.

No se precisan ajustes de dosis en personas de edad avanzada, en pacientes con bajo peso corporal, ni en pacientes con la función renal alterada (para más información ver apdo. 5.2).

No se dispone de experiencia en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min/1,73 m², ni en pacientes sometidos a diálisis renal y la experiencia en pacientes con trastorno hepático grave es insuficiente (ver apdo. 4.3).

Forma de administración

Los comprimidos deben tragarse enteros con suficiente líquido y pueden tomarse independientemente de las comidas.

Duración de la administración

Actira 400 mg, comprimidos recubiertos debe administrarse con las siguientes duraciones de tratamiento:

Exacerbación aguda de la bronquitis crónica	5-10 días (la duración habitual es de 5 días)
Neumonía adquirida en la comunidad	10 días
Sinusitis aguda	7 días

Actira 400 mg comprimidos recubiertos ha sido estudiado en ensayos clínicos durante tratamientos de hasta 14 días.

No deberá excederse la dosis recomendada (400 mg una vez al día) ni la duración del tratamiento recomendada para cada indicación.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a moxifloxacin o otras quinolonas.

Embarazo y lactancia (ver Apartado 4.6).

Niños y adolescentes en fase de crecimiento.

Pacientes con historia de alteraciones en los tendones asociada al tratamiento

En investigaciones preclínicas y en humanos se han observado cambios en la electrofisiología cardíaca en forma de prolongación QT después del tratamiento con moxifloxacin. Por razones de seguridad medicamentosa, Actira está contraindicado en pacientes con:

- Prolongación QT congénita o adquirida y documentada
- Alteraciones electrolíticas, particularmente en hipocalemia
- Bradicardia clínicamente relevante
- Insuficiencia cardíaca clínicamente relevante con reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda
- Historial previo de arritmias sintomáticas

Actira no debe administrarse simultáneamente con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT, en particular los agentes antiarrítmicos de las clases IA y III.

Debido a la ausencia de datos, Actira también está contraindicado en pacientes con alteración de la función hepática (aumento de transaminasas > 5 veces el límite superior de la normalidad), y en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min/1,73 m² (creatinina sérica > 265 mmol/l) o en pacientes con diálisis renal.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con quinolonas puede provocar convulsiones. Por ello, deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos conocidos o sospechados del SNC que puedan predisponer a accesos o reducir el umbral de las mismas.

Si la visión aparece alterada o se experimenta cualquier efecto en los ojos deberá consultarse a un especialista ocular inmediatamente.

El tratamiento con quinolonas puede producir la inflamación y rotura de tendones, particularmente en pacientes de edad avanzada y en los tratados concomitantemente con corticosteroides. Al primer signo de dolor o inflamación, los pacientes deben interrumpir el tratamiento con Actira y guardar reposo de la(s) extremidad(es) afectada(s).

Al igual que otras quinolonas y macrólidos, moxifloxacino ha demostrado prolongar el intervalo QTc. El grado medio de prolongación de QTc con moxifloxacino fue pequeño (4 mseg; 1,2% comparado con el nivel basal). En el análisis de los ECGs obtenidos en el programa de ensayos clínicos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de una prolongación QTc potencialmente relevante entre moxifloxacino y grupos de control, incluyendo placebo. Dado que la información disponible en pacientes con predisposición a desarrollar arritmias cardíacas asociadas a la prolongación QTc es limitada, moxifloxacino debe emplearse con precaución en pacientes con medicación concomitante que pueda reducir los niveles de potasio y de magnesio.

En el caso de aparecer signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con Actira, el tratamiento deberá abandonarse y deberá realizarse un ECG.

En casos de aparecer indicios de disfunción hepática, deberán realizarse controles/investigaciones de la función hepática.

Se ha informado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos de amplio espectro; por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten fuerte diarrea durante o después del tratamiento con Actira. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esta situación.

Los pacientes con historia familiar o con deficiencia real de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa son propensos a reacciones hemolíticas al ser tratados con quinolonas. Por tanto, Actira debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Las quinolonas han demostrado causar reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. Sin embargo, los estudios han demostrado que moxifloxacino no presenta potencial inductor de fotosensibilidad.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción con medicamentos

Deberá esperarse alrededor de 6 horas entre la administración de agentes con cationes bivalentes o trivalentes (p.e. antiácidos con magnesio o aluminio, didanosina, sucralfato y agentes con hierro o zinc) y la administración de Actira.

Después de dosis repetidas en voluntarios sanos, moxifloxacino aumentó la C_{max} de digoxina en aproximadamente un 30%, sin afectar la AUC ni los niveles mínimos.

En estudios con voluntarios diabéticos, la administración concomitante de Actira con glibenclamida resultó en una disminución de aproximadamente un 21% de las concentraciones plasmáticas máximas de glibenclamida.

Dado el reducido efecto sobre la prolongación del intervalo QT de Actira (ver apdos. 4.3 y 4.4), deberá valorarse cuidadosamente la administración concomitante de otros medicamentos que inducen bradicardia o hipocalcemia o de medicamentos que inducen la prolongación de QT (agentes antiarrítmicos de clase Ia y III, neurolépticos, determinados antibióticos [antipalúdicos, antimicóticos azólicos, macrólidos], determinados antihistamínicos [terfenadina, astemizol], cisaprida).

No se produce interacción con la administración concomitante entre moxifloxacino y: warfarina, ranitidina, probenecid, anticonceptivos orales o teofilina. Los estudios in vitro con enzimas humanas P-450 avalan este dato. Considerando estos resultados, la interacción metabólica vía enzimas P-450 es muy improbable.

Nota: Los estudios de interacción con teofilina se realizaron con una dosis de 2x200 mg de moxifloxacino.

Interacción con alimentos

Moxifloxacino no presenta interacción clínicamente significativa con los alimentos, incluidos productos lácteos.

4.6 Embarazo y lactancia

No se ha evaluado la seguridad de moxifloxacino en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción realizados en ratas y monos no mostraron indicios de teratogénesis o trastornos en la fertilidad. Sin embargo, al igual que las demás quinolonas, moxifloxacino ha mostrado causar lesiones en el cartílago de las articulaciones que soportan peso de animales inmaduros. Los datos preclínicos indican que moxifloxacino pasa a la leche materna. El uso de moxifloxacino en mujeres embarazadas o lactantes está contraindicado.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Debido a reacciones del SNC (p. ej. mareo), las fluorquinolonas pueden producir un trastorno en la capacidad del paciente para conducir o manejar maquinaria. Deberá aconsejarse a los pacientes que observen cómo reaccionan a moxifloxacino antes de conducir o manejar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Los siguientes efectos indeseables han sido informados después del tratamiento con Actira en los ensayos clínicos.

Las frecuencias son las siguientes:

Habitual	de 1 a <10%
No habitual	de 0,1 a <1%
Raro	<0,1%

Aparte de diarrea y náuseas todas las demás reacciones adversas se observaron con una frecuencia inferior al 3%.

General:

Habitual: Dolor abdominal, cefalea.

No habitual: Astenia, dolor, dolor de espalda, malestar, dolor de pecho, reacción alérgica, dolor en las piernas.

Sistema nervioso:

Habitual: Mareo.

No habitual: Insomnio, vértigo, nerviosismo, somnolencia, ansiedad, temblores, parestesia, confusión, depresión.

Sistema gastrointestinal:

Habitual: Nausea, diarrea, vómitos, dispepsia.

No habitual: Sequedad de boca, náuseas y vómitos, flatulencia, estreñimiento, moniliasis oral, anorexia, estomatitis, trastorno gastrointestinal, glositis.

Sistema cardiovascular:

Habitual: En pacientes con hipocalcemia o hipocalcemia concomitante: prolongación QT.

No habitual: Taquicardia, edema periférico, hipertensión, palpitaciones, síncope, fibrilación atrial, angina pectoris, prolongación de QT.

Sistema musculoesquelético:

No habitual: Artralgia, mialgia.

Piel:

No habitual: Rash, prurito, sudoración, urticaria.

Órganos sensoriales:

Habitual: Alteración del gusto.

No habitual: Ambliopía.

Sistema genitourinario:

No habitual: Moniliasis vaginal, vaginitis.

Pruebas de laboratorio:

Habitual: Pruebas de la función hepática alteradas (aumentos moderados de AST / ALT y/o bilirrubina).

No habitual: Aumento de la Gamma-GT, aumento de la amilasa, leucopenia, disminución de la protrombina, eosinofilia, trombocitopenia, trombopenia y anemia.

Las reacciones adversas siguientes han sido informadas raramente (<0,1%) durante el tratamiento con Actira: hiperglicemia, hiperlipidemia, aumento de la protrombina, alucinación, despersonalización, descoordinación, icterus, vasodilatación, hipotensión, tinnitus, tendinitis y piel seca.

La experiencia clínica actual con Actira no permite una valoración final de su perfil de reacciones adversas. Después del tratamiento con otras fluorquinolonas se ha informado de casos aislados de los siguientes efectos colaterales que también podrían aparecer durante el tratamiento con Actira: hepatitis, pérdida temporal de visión, trastornos del equilibrio incluida ataxia, alteraciones duraderas del gusto, rotura del tendón, hipernatremia, hipercalcemia, neutropenia y hemólisis.

4.9 Sobredosificación

No se dispone de experiencia de sobredosis con moxifloxacino. No se recomiendan medidas específicas contra una sobredosis accidental, debiéndose iniciar tratamiento sintomático general.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El moxifloxacino es una fluorquinolona antibacteriana (Código ATC: JO1MA)

Mecanismo de acción

In vitro, moxifloxacino ha demostrado tener actividad frente a un amplio espectro de microorganismos patógenos Gram-positivos y Gram-negativos.

La acción bactericida resulta de la interferencia con las topoisomerasas II (ADN girasa) y IV. Las topoisomerasas son enzimas esenciales que juegan un papel crucial en la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano. La topoisomerasa IV tiene influencia sobre la división cromosómica bacteriana.

Las investigaciones cinéticas demostraron que moxifloxacino presenta una tasa bactericida concentración-dependiente. Se observó que las concentraciones mínimas bactericidas (CMB) están en el rango de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI).

Interferencias con pruebas microbiológicas

El tratamiento con moxifloxacino puede dar falsos negativos del cultivo de *Mycobacterium* spp. por supresión del crecimiento de las micobacterias.

Efectos sobre la flora intestinal en el hombre

Tras la administración de moxifloxacino a voluntarios, se observaron los siguientes cambios en la flora intestinal: *E. coli*, *Bacillus* spp., Enterococci y *Klebsiella* spp. se vieron reducidos, al igual que los anaerobios *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* y *Peptostreptococcus*. Hubo un aumento de *B. fragilis*. En estudios experimentales, la susceptibilidad de *B. fragilis* frente a moxifloxacino fue moderada, con valores CMI-90 dentro del rango de 0,75 a 4 mg/l. Estos cambios se normalizaron al cabo de dos semanas. No se detectó ni *Clostridium difficile* ni su toxina. *Clostridium difficile* es moderadamente sensible al moxifloxacino, con valores CMI-90 de 2mg/l. No se observó ninguna influencia sobre la colonización de la flora intestinal con *Candida* spp.

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y en función del tiempo para determinadas especies, por ello es deseable disponer de información local sobre las resistencias, particularmente en el tratamiento de infecciones graves. La información siguiente sobre la sensibilidad in vitro sirve únicamente de guía informativa sobre las probabilidades de que un microorganismo sea o no sensible a moxifloxacino.

Datos de sensibilidad in vitro

Límites de sensibilidad: S - 1 mg/l, R - 4 mg/l

Microorganismos sensibles: Prevalencia de la resistencia

Bacterias Gram-positivas sensibles

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

Streptococcus pyogenes (grupo A)*

Streptococcus milleri

Streptococcus mitior

Streptococcus agalactiae

Staphylococcus aureus (sensible a meticilina)*

Bacterias Gram-negativas sensibles

A: Especies difíciles

Haemophilus influenzae (incluidas cepas b- 0-10%)

lactamasa negativas y positivas)*

Haemophilus parainfluenzae *

Moraxella catarrhalis (incluidas cepas b- 0-10%)

lactamasa negativas y positivas)*

B: Enterobacteriaceas

*Escherichia coli** 0-10%

*Klebsiella pneumoniae** 0-10%

Klebsiella oxytoca 0-10%

*Enterobacter cloacae** 0-10%

Proteus mirabilis 0-10%

Proteus vulgaris 0-10%

Morganella morganii 0-10%

Providencia rettgeri 0-10%

Anaerobios

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

Peptostreptococcus spp.

Atípicos

*Chlamydia pneumoniae**

*Mycoplasma pneumoniae**

Legionella pneumophila

Coxiella burnetii

Prevalencia de la resistencia

Microorganismos intermedios:

Bacterias Gram-positivas

Staphylococcus aureus

(resistente a meticilina)+

Bacterias Gram-negativas

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa++ 0-30%

Pseudomonas fluorescens

Stenotrophomonas maltophilia

Microorganismos resistentes:

Bacterias Gram-negativas

Burkholderia cepacia

* Eficacia clínica demostrada en aislados sensibles en las indicaciones clínicas aprobadas.

+ Se desaconseja el uso de moxifloxacino en caso de identificar cepas resistentes a las fluoroquinolonas.

++ Un porcentaje de resistencia del 25% debe considerarse en las infecciones por *Ps. Aeruginosa*; en las infecciones nosocomiales, el porcentaje de resistencia puede aumentar hasta el 90%.

Resistencia

Los mecanismos de resistencia que inactivan penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos y tetraciclinas no interfieren con la actividad antibacteriana de moxifloxacino. Otros mecanismos de resistencia, como las barreras permeables (común, p.e., en *pseudomonas aeruginosa*) y mecanismos de eflujo, pueden sin embargo influir la sensibilidad de las bacterias correspondientes al moxifloxacino. Aparte de esto, no se produce resistencia cruzada entre moxifloxacino y los grupos de compuestos antes mencionados. No se ha observado resistencia mediada por plásmidos. Las pruebas de laboratorio sobre el desarrollo de resistencia frente a moxifloxacino en bacterias Gram-positivas revelaron que la resistencia se desarrolla lentamente mediante múltiples mutaciones y está mediada por modificaciones en lugares estratégicos (i.e., en las topoisomerasas II y IV) y por mecanismos de eflujo. La frecuencia de desarrollo de resistencia es baja (rango: 10⁻⁷-10⁻¹⁰).

La exposición en serie durante 7 días de microorganismos a concentraciones sub-inhedoras (50% de la CMI) de moxifloxacino sólo mostró un pequeño aumento de los valores CMI. Se observa resistencia paralela con otras quinolonas. Sin embargo, dado que moxifloxacino inhibe las dos topoisomerasas (II y IV) de los microorganismos Gram-positivos, algunas bacterias Gram-positivas y anaerobios resistentes a otras quinolonas, son sensibles a moxifloxacino.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad

Tras su administración oral, moxifloxacino se absorbe rápida y casi completamente. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 91%.

La farmacocinética es lineal en el rango de 50 - 800 mg de dosis única y hasta 600 mg de una dosis al día durante 10 días. Tras una dosis oral de 400 mg, se alcanzan concentraciones máximas de 3,1 mg/l en 0,5 - 4 horas tras la administración. Las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas en estado estable (400 mg una vez al día) fueron de 3,2 y 0,6 mg/l, respectivamente. En estado de equilibrio, la exposición durante el intervalo de dosificación es aproximadamente un 30% superior que tras la primera dosis.

Distribución

Moxifloxacino se distribuye rápidamente a los espacios extravasculares; tras una dosis de 400 mg, se observa una AUC de 35 mg.h/l. El volumen de distribución en estado de equilibrio (V_{ss}) es de aproximadamente 2 l/kg. En experimentos in vitro y ex vivo, se observó una unión a proteínas de aproximadamente un 40-42%, independiente de la concentración del fármaco. Moxifloxacino se une principalmente a la albúmina sérica.

Tras la administración oral de una dosis única de 400 mg de moxifloxacino, las concentraciones máximas (media geométrica) fueron las siguientes:

Tejido

	Concentración	Relac. tejido / Plasma
Plasma	3.1 mg/L	--
Saliva	3.6 mg/L	0.75-1.3
Líquido vesicular	1.61 mg/L	1.71
Mucosa bronquial	5.4 mg/kg	1.7 - 2.1

Macrófagos alveolares	56.7	mg/kg	18.6 - 70.0
Líquido de revest. Epitelial	20.7	mg/L	5 - 7
Seno maxilar	7.5	mg/kg	2.0
Seno etmoides	8.2	mg/kg	2.1
Pólipos nasales	9.1	mg/kg	2.6
Líquido intersticial	1.0 ²	mg/L	0.8-1.42,3

1 10 h después de la administración

² concentración libre

3 desde 3 h hasta 36 h tras la dosis

Metabolismo

Moxifloxacino experimenta una biotransformación en Fase II y es excretado por vía renal y biliar/fecal como fármaco inalterado y en forma de sulfo-compuesto (M1) y glucurónido (M2). M1 y M2 son los únicos metabolitos relevantes en el hombre, y ambos son microbiológicamente inactivos.

En estudios clínicos de Fase I y en estudios in vitro, no se observaron interacciones farmacocinéticas metabólicas con otros fármacos sometidos a biotransformación de Fase I con participación de enzimas del Citocromo P-450. No hay indicios de metabolismo oxidativo.

Eliminación

Moxifloxacino es eliminado de plasma con una semivida terminal media de aproximadamente 12 horas. El aclaramiento corporal total medio aparente tras una dosis de 400 mg oscila entre 179 y 246 ml/min. El aclaramiento renal fue de aprox. 24-53 ml/min, indicando una reabsorción tubular parcial del fármaco por los riñones. Tras una dosis de 400 mg, la recuperación en la orina (aprox. 19% de fármaco inalterado, aprox. 2,5% de M1 y aprox. 14% de M2) y en las heces (aprox. 25% de fármaco inalterado, aprox. 36% de M1 y sin reabsorción de M2) alcanzó aproximadamente un 96%.

La administración concomitante de moxifloxacino con ranitidina o probenecid no alteró el aclaramiento renal del fármaco original.

Se observaron las concentraciones plasmáticas más altas en voluntarios sanos con bajo peso corporal (p.e. las mujeres) y en voluntarios de edad avanzada.

Las propiedades farmacocinéticas de moxifloxacino no son significativamente diferentes en pacientes con alteración renal (incluyendo un aclaramiento de creatinina >20 ml/min/1,73m²). A medida que la función renal disminuye las concentraciones del metabolito M2 (glucurónido) aumentan en un factor de 2,5 (con un aclaramiento de creatinina de <30 ml/min/1,73m²). No se dispone de información del uso de moxifloxacino en pacientes con un aclaramiento de creatinina de <30 ml/min/1,73m² ni en pacientes con diálisis renal.

En base a los estudios farmacocinéticos en pacientes con fallo hepático (Child Pugh A, B) no es posible determinar si hay alguna diferencia con los voluntarios sanos. La alteración de la función hepática se asoció con una exposición superior a M1 en plasma, mientras que la exposición al fármaco original fue comparable a la exposición en voluntarios sanos. La experiencia clínica del uso de moxifloxacino en pacientes con función hepática alterada es insuficiente.

^

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se observaron efectos sobre el sistema hematopoyético en ratas y monos (ligera disminución de eritrocitos y plaquetas). Al igual que otras quinolonas, se observó hepatotoxicidad (elevación de los enzimas hepáticos y degeneración vacuolar) en ratas, monos y perros. En monos se produjo toxicidad del SNC (convulsiones). Estos efectos se observaron solamente después del tratamiento con dosis altas de moxifloxacino o después de un tratamiento prolongado.

Al igual que otras quinolonas, moxifloxacino fue genotóxico en test in vitro empleando bacterias o células de mamíferos. Ya que estos efectos pueden ser explicados por una interacción con la girasa bacteriana y a altas concentraciones por una interacción con la topoisomerasa II en las células de mamíferos, puede asumirse un nivel de concentración para la genotoxicidad. En los tests in vivo no se encontró ninguna evidencia de genotoxicidad, a pesar del hecho de emplear dosis muy altas de moxifloxacino. Así pues, puede aportarse un margen de seguridad suficiente para las dosis terapéuticas en humanos. Moxifloxacino resultó no cancerígeno en estudios de iniciación/provocación en ratas.

Muchas quinolonas son fotorreactivas y pueden inducir fototoxicidad, fotomutagenicidad y fotocarcinogenicidad. Por el contrario, moxifloxacino demostró carecer de propiedades fototóxicas y fotogenotóxicas cuando se ensayó en un amplio programa de estudios in vivo e in vitro. Bajo las mismas condiciones otras quinolonas si indujeron efectos.

A altas concentraciones, el moxifloxacino es un inhibidor del rectificador retardado de la corriente de potasio del corazón, y por ello puede causar prolongaciones del intervalo QT. Los estudios toxicológicos realizados en perros, empleando dosis orales de >90 mg/kg y alcanzando concentraciones plasmáticas de >16 mg/l causaron prolongaciones QT, pero no arritmias. Solamente después de una administración intravenosa altamente acumulativa de más de 50 veces la dosis humana (>300 mg/kg), alcanzando niveles plasmáticos de >200 mg/l (más de 40 veces el nivel terapéutico) las arritmias ventriculares observadas, sin desenlace fatal, fueron reversibles.

Se sabe que las quinolonas producen lesiones en el cartílago de las articulaciones diartrodiales mayores en animales inmaduros. La dosis oral más baja de moxifloxacino que produjo toxicidad articular en perros jóvenes fue cuatro veces superior a la máxima dosis terapéutica recomendada de 400 mg (suponiendo un peso corporal de 50 kg), en base a

mg/kg, con concentraciones plasmáticas de dos a tres veces superiores a las correspondientes a la máxima dosis terapéutica.

Los ensayos de toxicidad en ratas y monos (de dosis repetidas hasta 6 meses) no revelaron indicios de riesgo oculotóxico. En perros, dosis orales altas (>60 mg/kg) y alcanzando concentraciones plasmáticas de >20 mg/l causaron cambios en el electroretinograma y en casos aislados atrofia de la retina.

Los estudios de reproducción realizados en ratas y monos indican que moxifloxacinato atraviesa la barrera placentaria. Los estudios en estas especies no mostraron indicios de teratogénesis ni trastornos de la fertilidad tras la administración de moxifloxacinato. Hubo un aumento de la incidencia de abortos en monos a las concentraciones plasmáticas terapéuticas humanas. En ratas, se observó disminución de peso fetal, mayor pérdida prenatal, leve aumento de la duración de la gestación y aumento de la actividad espontánea de algunas crías macho y hembra a dosis 63 veces superiores a la dosis máxima recomendada, en base a mg/kg, y con concentraciones plasmáticas dentro del rango de la dosis terapéutica humana.

^

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Relación de excipientes

Celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato, estearato de magnesio.

Los comprimidos están recubiertos con una mezcla de hipromelosa, macrogol 4000, óxido de hierro (E172) y dióxido de titanio (E171).

6.2 Incompatibilidades

Se desconocen.

6.3 Periodo de validez

24 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Blisters de PP/aluminio

Activa debe conservarse a menos de 25°C en su envase original.

Blisters de aluminio/aluminio

No se precisan condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases normales con blisters transparentes de PP/aluminio con 5 y 7 comprimidos recubiertos.

Envase hospitalario con 100 comprimidos recubiertos.

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

No procede.

^

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Química Farmacéutica Bayer, S.A.

C/ Calabria, 268

08029-Barcelona.

^

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.829

^

9. FECHA DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

22.11.1999

^

10. FECHA DE AUTORIZACIÓN DE LA FICHA TÉCNICA

22.11.1999

^