



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **4074**

BUENOS AIRES, **21 JUL 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008930-10-6 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 y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada AVELOX IV / MOXIFLOXACINO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA 400mg, aprobada por Certificado N° 48.114.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 144 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº

4074

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada AVELOX IV / MOXIFLOXACINO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA 400mg, aprobada por Certificado N° 48.114 y Disposición N° 4611/99, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 102, 120 y 138, para los rótulos y de fojas 85 a 101, 103 a 119 y 121 a 137, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4611/99 los rótulos autorizados por la foja 102 y los prospectos autorizados por las fojas 85 a 101, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.114 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4074


ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008930-10-6

DISPOSICION N°

4074

js


DR CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4074** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.114 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAYER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AVELOX IV / MOXIFLOXACINO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA 400mg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 0418/09.-	Rótulos de fs. 102, 120 y 138, corresponde desglosar fs. 102. Prospectos de fs. 85 a 101, 103 a 119 y 121 a 137, corresponde desglosar de fs. 85 a 101.-

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° 48.114 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **21 JUL 2010**, del mes de de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-008930-10-6

DISPOSICIÓN N°

Handwritten signature

4074

DR. CARLOS CHIALE
 INTERVENTOR
 A.N.M.A.T.

4074

85

PROYECTO DE PROSPECTO

AVELOX IV

MOXIFLOXACINO 400 mg

Solución para infusión intravenosa

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

FORMULA

Cada frasco de vidrio contiene:

Clorhidrato de moxifloxacino	0,436 g
correspondiente a 400 mg de moxifloxacino	
Cloruro de sodio	2,00 g
Agua para inyección c.s.p	250 ml
Hidróxido de sodio y ácido clorhídrico para ajuste de pH.	

ACCION TERAPEUTICA

Antibiótico.

INDICACIONES

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

- la neumonía adquirida de la comunidad (NAC) causada por cepas sensibles *).
- Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (incl. Infecciones de pie diabético).
- Infecciones intraabdominales complicadas, incluidas infecciones polimicrobianas como abscesos.

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

ACCION FARMACOLOGICA

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

Moxifloxacino es eficaz frente a bacterias resistentes a β -lactámicos y macrólidos.

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,

3074 36

macrólidos y tetraciclinas no interfieren en la actividad antibacteriana de moxifloxacin.

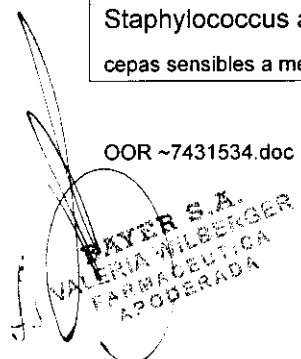
No hay resistencia cruzada entre moxifloxacin y estos agentes. Hasta la fecha, no se ha observado resistencia mediada por plásmidos. Se ha demostrado una frecuencia de resistencia muy baja (10^{-7} y 10^{-10}). Los estudios *in vitro* han demostrado que la resistencia a moxifloxacin se desarrolla lentamente por mutaciones de múltiples pasos.

Las exposiciones en serie de microorganismos a moxifloxacin 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 moxifloxacin.

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

Datos sobre sensibilidad *in vitro*:

Sensibles	Sensibilidad intermedia	Resistentes
Bacterias grampositivas		
<i>Gardnerella vaginalis</i>		
Streptococcus pneumoniae incluidas las cepas multirresistentes [MDRSP] incluidas las cepas conocidas como PRSP (<i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilinas) y las resistentes a dos o más de estos antibióticos: penicilina (CIM ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$), cefalosporinas de 2ª generación (p. ej., cefuroxima), macrólidos, tetraciclinas y trimetoprima / sulfametoxazol.		
Streptococcus pyogenes (grupo A)*		
Streptococcus milleri		
Streptococcus mitior		
Streptococcus agalactiae		
Streptococcus dysgalactiae		
Streptococcus anginosus*		
Streptococcus constellatus*		
Staphylococcus aureus (incluidas las cepas sensibles a meticilina)*	Staphylococcus aureus (cepas resistentes a meticilina / ofloxacino) +	



Handwritten signature or mark.

Handwritten mark or signature.

4078

85

Staphylococcus cohnii		
Staphylococcus epidermidis (incluidas las cepas sensibles a meticilina)	Staphylococcus epidermidis (cepas resistentes a meticilina/ofloxacino) +	
Staphylococcus haemolyticus		
Staphylococcus hominis		
Staphylococcus saprophyticus		
Staphylococcus simulans		
Corynebacterium diphtheriae		
Enterococcus faecalis* (Sólo cepas sensibles a vancomicina, gentamicina)		

* La eficacia clínica se ha constatado con cepas sensibles en las indicaciones clínicas aprobadas.

+ El moxifloxacino presentó actividad in vitro, con valores de CIM situados dentro del rango de sensibilidad frente a estafilococos resistentes a meticilina que sólo expresaban el gen MecA. Se desaconseja el uso de moxifloxacino si se aíslan estas cepas.

Sensibles	Sensibilidad intermedia	Resistentes
Bacterias gramnegativas		
Haemophilus influenzae (incluidas las cepas productoras de β -lactamasa y las no productoras)*	Pseudomonas aeruginosa	
Haemophilus parainfluenzae*	Pseudomonas fluorescens	
Moraxella catarrhalis (incluidas las cepas productoras de β -lactamasa y las no productoras)*	Burkholderia cepacia	
Bordetella pertussis	Stenotrophomonas maltophilia	
Escherichia coli*	Proteus mirabilis*	
Klebsiella pneumoniae*	Neisseria gonorrhoea*	
Klebsiella oxytoca		
Enterobacter aerogenes		
Enterobacter agglomerans		
Enterobacter cloacae*		
Enterobacter intermedius		
Enterobacter sakazaki		
Proteus vulgaris		
Morganella morganii		
Providencia rettgeri		
Providencia stuartii		

* La eficacia clínica se ha constatado con cepas sensibles en las indicaciones clínicas aprobadas.

2074 88

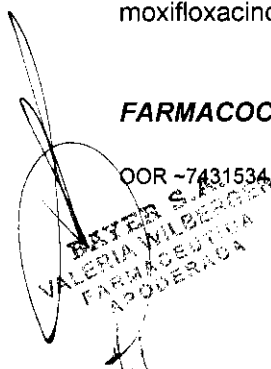
Sensibles	Sensibilidad intermedia	Resistentes
Anaerobias		
Bacteroides distasonis		
Bacteroides eggerthii		
Bacteroides fragilis*		
Bacteroides ovatus		
Bacteroides thetaiotaomicron*		
Bacteroides uniformis		
Fusobacterium spp		
Peptostreptococcus spp *		
Porphyromonas spp		
Porphyromonas anaerobius		
Porphyromonas asaccharolyticus		
Porphyromonas magnus		
Prevotella spp.		
Propionibacterium spp		
Clostridium perfringens*		
Clostridium ramosum		

Sensibles	Sensibilidad intermedia	Resistentes
Microorganismos atípicos		
Chlamydia pneumoniae*		
Chlamydia trachomatis*		
Mycoplasma pneumoniae*		
Mycoplasma hominis		
Mycoplasma genitalum		
Legionella pneumophila*		
Coxiella burnettii		

* La eficacia clínica se ha constatado con cepas sensibles en las indicaciones clínicas aprobadas.

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

FARMACOCINETICA



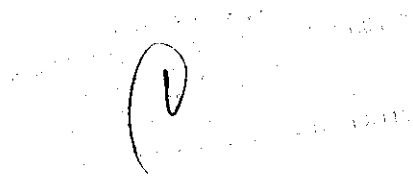
 BAYER S.A.

 VALERIA WILBERSON

 FARMACÉUTICA

 APODERADA

6



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

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

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

Absorción y biodisponibilidad:

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

Después de la infusión intravenosa (durante 1 hora) de dosis múltiples, las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas en estado de equilibrio (400 mg, una vez al día) variaron, respectivamente, entre 4,1 mg/l y 5,9 mg/l y entre 0,43 mg/ml y 0,84 mg/l. En estado de equilibrio, la exposición farmacológica durante el intervalo posológico se elevó aproximadamente en un 30 % sobre la de la primera dosis. Al concluir la infusión de una hora, se obtuvieron concentraciones en estado de equilibrio medias de 4,4 mg/l.

Distribución: El moxifloxacino se distribuye con gran rapidez hacia el compartimento extravascular. La exposición farmacológica, reflejada por el ABC (ABC_{norm} = 6 kg*h/l), es alta y el volumen de distribución en estado de equilibrio (V_{ss}) se aproxima a 2 l/kg. En la saliva se pueden alcanzar concentraciones superiores a las plasmáticas. La unión a las proteínas, establecida en experimentos in vitro y ex vivo con un rango de 0,02 mg/l a 2 mg/l se acerca al 45 % y no depende de la concentración farmacológica. El moxifloxacino se une sobre todo a la albúmina sérica. Como consecuencia de este valor reducido, las concentraciones de la fracción libre resultan altas (> 10 x CIM).

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

VALENTIN
FARMACIA
APOC...

5

2

4074 90

exceden las plasmáticas. En los líquidos intersticiales (saliva, intramuscular, subcutáneo) se registran concentraciones elevadas de la fracción libre. Además, los tejidos y líquidos abdominales, así como el aparato genital femenino contienen altas concentraciones del fármaco.

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

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

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

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

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Rango de dosis (adultos)

Posología: salvo otra indicación médica se recomienda la siguiente dosificación:

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

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

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

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

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

9)

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

El material de acondicionamiento primario de la solución para infusión debe llevar la etiqueta "infundir durante 60 minutos". La solución para infusión se puede administrar directamente o a través de una conexión en T junto con soluciones para infusión compatibles.

Se ha establecido que las siguientes co-infusiones forman mezclas estables durante un periodo de 24 horas a temperatura ambiente con la solución para infusión de moxifloxacino, y por lo tanto se pueden considerar como compatibles: agua para inyectables, cloruro de sodio 0,9%, cloruro de sodio 1 molar, glucosa 5%, glucosa 10%, glucosa 40%, xilitol 20%, solución Ringer, solución Ringer lactato. Si se tiene que administrar la infusión de moxifloxacino con otro fármaco, debe administrarse cada fármaco por separado (véanse también las incompatibilidades).

Sólo deben utilizarse soluciones cristalinas.

Ancianos: no se precisan ajustes de dosis en los ancianos. Ver: "PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS".

Niños: la eficacia y seguridad de moxifloxacino en niños y adolescentes no ha sido establecida (ver contraindicaciones).

Disfunciones hepáticas: no es necesario ajustar la dosis administrada a los pacientes con alteraciones de la función hepática leve a moderada (ver, además "PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS" para pacientes con cirrosis hepática).

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

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

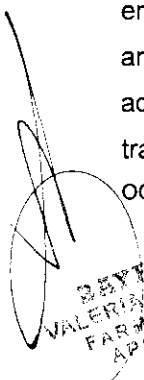
Incompatibilidades: se determinó que las siguientes co-infusiones son incompatibles con la solución para infusión de moxifloxacino: cloruro de sodio 10%, cloruro de sodio 20 %, carbonato ácido de sodio 4,2 %. carbonato ácido de sodio 8,4%. (ver: "**Forma de administración**").



CONTRAINDICACIONES

- *Hipersensibilidad a moxifloxacino o a cualquiera de los excipientes.*
- *Hipersensibilidad conocida a otros agentes quimioterápicos del grupo de las quinolonas.*
- *Pacientes menores de 18 años de edad.*
- *Embarazo y lactancia: (ver: "PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS- Efectos sobre el Embarazo y la Lactancia")*

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

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


BEYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APROBADA

92

4074

Se ha demostrado que el moxifloxacino, al igual que otras quinolonas mcródos, prolonga el intervalo QT del electrocardiograma en algunos pacientes.

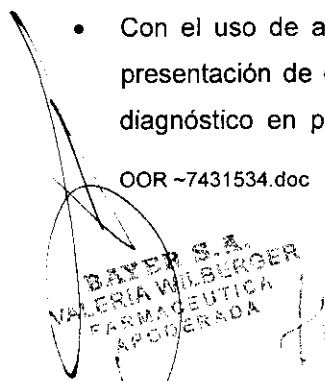
Ya que las mujeres tienden a tener una línea basal del intervalo QTc más prolongada comparada con la de los hombres, suelen ser más sensibles a medicaciones que prolongan este intervalo. Pacientes ancianos suelen ser asimismo más susceptibles a los efectos de drogas que actúan sobre el intervalo QT. La magnitud de la prolongación QT puede aumentar al aumentar las concentraciones de la droga. Por lo tanto, la dosis no debe sobrepasarse. La prolongación QT puede llevar a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo "torsade de pointes"(taquicardia helicoidal). No se ha registrado ningún caso de morbimortalidad cardiovascular atribuible a la prolongación QTc con el tratamiento con moxifloxacino en más de 9.000 pacientes, sin embargo, ciertas condiciones predisponentes pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Es por ello que el tratamiento con moxifloxacino deberá evitarse:

- en pacientes con prolongación del intervalo QT,
- pacientes con hipocaliemia 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 moxifloxacino debería ser utilizado con precaución en los siguientes casos:

- en pacientes tratados concomitantemente con drogas que prolongan el intervalo QT como ser cisaprida, la eritromicina, los antipsicóticos y los antidepresivos tricíclicos.
- en pacientes con condiciones proarrítmicas incipientes, como ser bradicardia importante o isquemia miocárdica aguda.
- en pacientes con cirrosis hepática donde no pueda excluirse la preexistencia de una prolongación del intervalo QT.
- pacientes mujeres y ancianos, más susceptibles a drogas que prolongan el intervalo QT.
- casos de hepatitis fulminante que potencialmente puede provocar falla hepática (inclusive fatal) han sido reportados con moxifloxacino. 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 moxifloxacino. Los pacientes deben estar advertidos antes de continuar con el tratamiento y avisar inmediatamente a su médico en caso de presentarse reacciones en piel y mucosas.
- El tratamiento con quinolonas puede provocar crisis epilépticas. Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes donde se sospecha o conocen alteraciones del SNC que puedan predisponer a accesos o reducción del umbral convulsivo.
- Con el uso de antibióticos de amplio espectro, incluyendo moxifloxacino, se ha informado sobre la presentación de casos de colitis asociada a antibióticos; por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea severa asociada al uso de moxifloxacino. Si se



A handwritten signature or set of initials in the bottom right corner of the page.

7071 93

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 moxifloxacino con precaución en pacientes con miastenia gravis debido a que se pueden exacerbar los síntomas.

- **Sistema musculoesquelético**

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

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

No es recomendable el uso de moxifloxacino como comprimidos recubiertos en pacientes con una enfermedad inflamatoria pélvica complicada (p.ej. relacionado con un absceso tubo-ovárico o pélvico) en los cuales el tratamiento endovenoso es el indicado.

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

INTERACCIONES

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

Antiácidos, minerales y preparados multivitamínicos

La ingestión concomitante de moxifloxacino por vía oral más antiácidos, minerales o preparados multivitamínicos puede alterar la absorción del primero debido a la formación de complejos quelados con los cationes polivalentes contenidos en estas preparaciones. Por ello las concentraciones plasmáticas podrían descender considerablemente con respecto a las deseadas. De aquí que los antiácidos, los antirretrovirales (p.ej. didanosina) y otras preparaciones que contengan magnesio o aluminio, el sucralfato y los medicamentos con hierro o cinc deberían administrarse como mínimo 4 horas antes o 2 horas después de la toma oral de moxifloxacino.

[Handwritten signature]
AYER S.A.
WILBERGER
INDUSTRIAL FARMACÉUTICA
BUENOS AIRES

[Handwritten signature]

4074 94

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 moxifloxacino. La enfermedad infecciosa (y el proceso inflamatorio que la acompaña), la edad y el estado general del paciente constituyen factores de riesgo. A pesar de que en los estudios clínicos no se ha demostrado ninguna interacción entre el moxifloxacino y la warfarina deberá controlarse la RIN y en caso necesario, ajustar apropiadamente la dosis de anticoagulante oral.

Digoxina:

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

Carbón:

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

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

Alimentos y productos lácteos:

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

Efectos sobre el embarazo y lactancia:

Embarazo: no se ha establecido la seguridad de uso de moxifloxacino 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, el moxifloxacino 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 moxifloxacino durante la lactancia se encuentra contraindicada.

OOOR ~7431534.doc
BAYER S.A.
FARMACIA WILBERGER
FARMACIA SUTICA

Handwritten notes and signatures in the bottom right corner.

05/28 GK

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

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD:


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

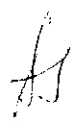
Carcinogénesis y mutagénesis: aunque no se realizaron estudios convencionales a largo plazo para determinar el potencial carcinogénico del moxifloxacino, se realizaron numerosos estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo. Además, se realizó un bioensayo acelerado para carcinogénesis humana (ensayo de iniciación / promoción) en ratas. Se obtuvieron resultados negativos en 4 cepas en la prueba de Ames, en el ensayo de mutación HPRT en células ováricas de hámster chino y en el ensayo UDS en hepatocitos primarios de rata. Como sucede con otras quinolonas, la prueba de Ames con TA 102 fue positiva y la prueba in vitro en células v79 de hámster chino mostraron anomalías cromosómicas en concentraciones elevadas (300 mcg/ml). No obstante, el ensayo de micronúcleos in vivo en el ratón fue negativo. Otro ensayo in vivo – el ensayo letal dominante en el ratón – también fue negativo. Se concluye que los resultados negativos in vivo reflejan adecuadamente la situación in vivo en términos de genotoxicidad. No se observaron evidencias de carcinogenicidad en un ensayo de iniciación / promoción en ratas.

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

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

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


PAYER S.A.
FRANZ BERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA







2077 96

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

EFFECTOS COLATERALES

A continuación, se presentan las reacciones adversas medicamentosas (RAM) basadas en todos los estudios clínicos con moxifloxacino 400 mg (tratamiento oral y secuencial), clasificadas según las categorías de frecuencia CIOMS III (n total = 12.984, incluyendo n = 2.535 de los estudios de tratamiento secuencial; fecha: diciembre del 2005): las RAM descritas en el apartado "frecuentes" se presentaron con una frecuencia inferior al 3%, a excepción de las náuseas y la diarrea.

Las RAM derivadas de los informes posteriores a la comercialización (fecha:junio 2008) se realzan en ***negrita y cursiva***.

Descripción clínica	Frecuentes de $\geq 1\%$ a $< 10\%$	Poco frecuentes de $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$	Raras de $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$	Muy raras $< 0,01\%$
Infecciones e infestaciones				
Superinfecciones inducidas por antibióticos	Superinfecciones micóticas			
Trastornos hemolinfáticos				
Cambios del hemograma		Anemia Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia		
Alteraciones de la coagulación		Prolongación del tiempo de protrombina/ aumento de RIN	Valor anormal de tromboplastina	Aumento del valor de protrombina /descenso de RIN Valor anormal de protrombina / RIN
Trastornos inmunitarios				
Reacciones de hipersensibilidad aguda		Reacción alérgica Prurito Exantema Urticaria Eosinofilia sanguínea	Reacción anafiláctica/ anafiloide Edema alérgico / angioedema (incl. edema laríngeo potencialmente mortal)	Shock anafiláctico/ anafiloide (potencialmente mortal)

97

Trastornos metabólicos y nutricionales				
Cambios en los parámetros de laboratorio		Hiperlipidemia	Hiperglucemia Hiperuricemia	
Trastornos psiquiátricos				
Trastornos del comportamiento		Reacciones de ansiedad Hiperactividad / agitación psicomotriz	Labilidad emocional Depresión (<i>en casos muy raros comporta riesgo de autolesión</i>) Alucinaciones	Despersonalización Reacciones psicóticas (<i>comportan un posible riesgo de autolesión</i>)
Trastornos del sistema nervioso				
Alteraciones inespecíficas de la percepción periférica		Parestesias y disestesias	Hipoestesia	Hiperestesia
Trastornos olfativos y gustativos		Trastornos del gusto (incl. ageusia en casos muy raros)	Trastornos olfativos (incl. anosmia)	
Descripción clínica	Frecuentes de >1% a <10%	Poco frecuentes de >0,1% a <1%	Raras de >0,01% a <0,1%	Muy raras <0,01%
Aumento de la actividad neurológica	Cefalea Mareos	Confusión y desorientación Trastornos del sueño Temblores Vértigo	Pesadillas Alteraciones de la coordinación (incl. trastornos de la marcha, esp. a causa de mareos y vértigo; <i>en casos muy raros inducen caídas con lesiones, esp. entre los ancianos</i>) Crisis epilépticas con diferentes manifestaciones clínicas (incl. convulsiones de tipo gran mal)	
Descenso de la actividad neurológica		Somnolencia	Alteraciones de la atención Trastornos del habla Amnesia	
Trastornos oculares				
Trastornos oculares		Trastornos visuales (especialmente durante las reacciones centrales)		

1074

93

Trastornos acústicos y vestibulares				
Trastornos del oído			Zumbidos de oídos	
Trastornos cardiovasculares				
Alteraciones de la repolarización	Prolongación del intervalo QT en pacientes con hipopotasemia	Prolongación del intervalo QT		
Arritmias inespecíficas		Palpitaciones Taquicardia		Arritmias inespecíficas
Arritmias ventriculares			Taquiarritmias ventriculares	Taquicardia helicoidal* Paro cardíaco* *(especialmente en pacientes con severos trastornos proarrítmicos subyacentes, como bradicardia con repercusión clínica o isquemia miocárdica aguda)
Descripción clínica	Frecuentes de >1% a <10%	Poco frecuentes de >0,1% a <1%	Raras de >0,01% a <0,1%	Muy raras <0,01%
Síntomas cardiovasculares inespecíficos		Vasodilatación	Síncope Hipertensión Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Síntomas respiratorios inespecíficos		Disnea (incl. trastornos asmáticos)		
Trastornos gastrointestinales				
Síntomas gastrointestinales	Náuseas Vómitos Dolor abdominal y gastrointestinal	Anorexia Constipación Dispepsia Flatulencia Gastroenteritis (excepto gastroenteritis erosiva) Aumento de la amilasa	Disfagia Estomatitis	
Trastornos diarreicos inducidos por antibióticos	Diarrea		Colitis asociada a antibióticos (en casos muy raros, asociada a complicaciones potencialmente mortales)	

VALERA WÜBBELER
 FARMACÉUTICA
 RODRIÑANA

Handwritten scribbles and marks at the bottom center of the page.

Handwritten mark resembling a stylized 'V' or '0' at the bottom right of the page.

4074

99

Trastornos hepatobiliares				
Reacciones hepáticas leves o moderadas	Aumento de las transaminasas	Trastorno de la función hepática (incl. aumento de LDH) Aumento de la bilirrubina Aumento de la gamma-glutamilttransferasa Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre		
Reacciones hepáticas severas			Ictericia Hepatitis (predominantemente colestásica)	<i>Hepatitis fulminante que puede desembocar en insuficiencia hepática potencialmente mortal(inclusive casos fatales)</i>
Descripción clínica	Frecuentes de >1% a <10%	Poco frecuentes de >0,1% a <1%	Raras de >0,01% a <0,1%	Muy raras <0,01%
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo				
Reacciones cutáneas ampollares				<i>Reacciones cutáneas ampollares como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (potencialmente mortal)</i>
Trastornos del aparato locomotor				
Trastornos tendinosos			Tendinitis	<i>Rotura tendinosa</i>
Trastornos musculares y articulares inespecíficos		Altralgias Mialgias	Incremento del tono muscular y calambres musculares	<i>Artritis Trastornos de la marcha (causados por síntomas musculares, tendinosos o articulares) Exacerbación de los síntomas de la miastenia gravis.</i>
Trastornos renales y urinarios				
Alteraciones de la función		<i>Deshidratación (causada por la</i>	Alteraciones de la función renal	

VALERIN S.A.
FARMACEUTICA
APODERADA

Handwritten signature or mark.

renal		<i>diarrea o por reducción de la ingestión de líquidos)</i>	Insuficiencia renal (debida a deshidratación, esp. en ancianos con alteraciones renales preexistentes)	100
Trastornos generales y locales				
Sensación generalizada de malestar		Sensación de malestar Dolores inespecíficos Sudoración		
Reacciones en el lugar de la infusión	Reacciones en el lugar de inyección e infusión	(Trombo)flebitis en el lugar de la infusión		
Trastornos generales			Edema	

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

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

SOBREDOSIS

Los datos disponibles de sobredosis son limitados. Se administraron dosis únicas de hasta 1200 mg y dosis múltiples de 600 mg de moxifloxacino durante 10 días, a sujetos sanos, sin que se registraran efectos no

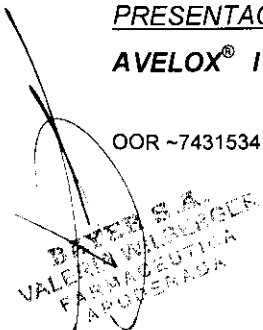
deseados significativos. En caso de sobredosis, se recomiendan medidas terapéuticas adecuadas, inclusive registros ECG, según la condición clínica del paciente.

La utilización de carbón durante la primera fase de absorción tras la administración oral puede ser útil para evitar el aumento excesivo de la exposición sistémica al moxifloxacino. Tras la administración del fármaco por vía intravenosa, el carbón sólo reduce ligeramente la exposición sistémica (aprox. en un 20 %) y su uso es limitado en caso de sobredosificación intravenosa. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/2247; Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACION

AVELOX® IV inyectable para infusión: 1 frasco de vidrio de 250 ml conteniendo 400 mg de



Handwritten signature

Handwritten signature

6074

101

moxifloxacino.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar entre 15 y 30 °C. No almacenar en heladera o freezer.

Si ocurriera una precipitación durante el almacenaje en frío, redissolver agitando la solución a temperatura ambiente. Es por ello que no se recomienda almacenar en heladera o freezer. Conservar en el envase original.

Administrar en un período no menor de 60 minutos.

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

Descartar inmediatamente la solución no utilizada.

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

©Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

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

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

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico,

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado: N° 48.114

V: CCDS 17 + Disp 11/2008DM

BAYER S.A.
VALERIA WILBERG
FARMACÉUTICA
APROBADA

**AVELOX® IV
MOXIFLOXACINO 400 mg**

Solución para infusión intravenosa

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

FORMULA

Cada frasco de vidrio contiene:

Clorhidrato de moxifloxacino

0,436 g

correspondiente a 400 mg de moxifloxacino, en un excipiente de cloruro de sodio, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico para ajuste de ph. agua para inyección c.s.p 250 ml.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Según prescripción médica.

ADVERTENCIAS

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

No almacenar en heladera o freezer.

Administrar en un periodo no menor de 60 minutos.

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

PRESENTACION

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

©Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

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

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

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado: N° 48.114

