

HRL/GZR/GCHC/spp
Nº Ref.: RF598417/14

**CONCEDE A MINTLAB CO. S.A., EL REGISTRO
SANITARIO Nº F-21767/15 RESPECTO DEL
PRODUCTO FARMACÉUTICO ALMAXOL
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg
(MOXIFLOXACINO)**

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 4729/15

Santiago, 24 de marzo de 2015

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: La presentación de Mintlab Co. S.A., por la que solicita registro sanitario de acuerdo a lo señalado en el artículo 52º del D.S. Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud, para el producto farmacéutico **ALMAXOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg (MOXIFLOXACINO)**, para los efectos de su importación y distribución en el país, el que será fabricado como producto terminado y procedente de MSN Laboratories Pvt. Ltd., Andhra Pradesh, India; el Certificado de Producto Farmacéutico correspondiente; la Resolución Exenta RW Nº926 del 15 de enero de 2015; los antecedentes recibidos del solicitante con fecha 24 de febrero de 2015; el acuerdo de la Duodécima Sesión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Simplificados, de fecha 20 de marzo de 2015; el Informe Técnico respectivo;

CONSIDERANDO: PRIMERO: Que se ha autorizado el registro sanitario con el mismo texto aprobado para la indicación del producto innovador; **SEGUNDO:** La confirmación del titular por correo electrónico, de Laboratorio Pharma Isa Ltda., en la función de Control de Calidad externo; y

TENIENDO PRESENTE: Las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud y los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **INSCRÍBASE** en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, bajo el Nº F-21767/15, el producto farmacéutico **ALMAXOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg (MOXIFLOXACINO)**, a nombre de Mintlab Co. S.A., para los efectos de su importación y distribución en el país, el que será fabricado como producto terminado y procedente de MSN Laboratories Pvt. Ltd., ubicado en Plot Nº42 Anrich Industrial Estate, Bollaram, Medak District, 502325 Andhra Pradesh, India, en las condiciones que se indican:

a) Este producto será importado como producto terminado por el Laboratorio de Producción de propiedad de Mintlab Co. S.A., ubicado en Nueva Andrés Bello Nº 1940, Independencia, Santiago; almacenado, distribuido y reacondicionado por Mintlab Co. S.A. El re-acondicionamiento local consistirá en inyección sobre los envases de leyendas autorizadas en el registro sanitario y necesarias para la logística de distribución a instituciones como Cenabast; reestuchado y transformaciones de envases y presentaciones, respectivamente; incorporar o reemplazar folleto de información al paciente y agregar sello de seguridad a los envases secundarios, todo cuando corresponda.

b) El principio activo MOXIFLOXACINO CLORHIDRATO será fabricado por MSN Pharma Chem Pvt. Ltd., ubicada en Plot 212 phase-2 IDA, Pashamylaram, Patancheru (Mandal), Medak (Dist.) 502307 Andhra Pradesh, India.

c) Periodo de Eficacia: 36 meses, almacenado a no más de 25ºC.

d) Presentaciones:

Venta Público: Estuche de cartulina impreso, debidamente sellado, que contiene blister pack de aluminio y PVC/PVDC impreso, con 5 a 14 comprimidos recubiertos, más folleto de información al paciente en su interior.

Muestra Médica: Estuche de cartulina impreso, debidamente sellado, que contiene blister pack de aluminio y PVC/PVDC impreso, con 1 a 14 comprimidos recubiertos, más folleto de información al paciente en su interior.

Envase Clínico: Estuche de cartulina impreso, debidamente sellado, que contiene blister pack de aluminio y PVC/PVDC impreso, con 14 a 500 comprimidos recubiertos, más folleto de información al paciente en su interior.

Los envases clínicos están destinados al uso exclusivo de los Establecimientos Asistenciales y deberán llevar en forma destacada la leyenda "ENVASE CLÍNICO SÓLO PARA ESTABLECIMIENTOS MÉDICO-ASISTENCIALES".

e) Condición de venta: Receta Médica en Establecimientos Tipo A.

f) Grupo Terapéutico: Fluoroquinolonas.

Código ATC : J01MA14

2.- La fórmula aprobada corresponde a la detallada en el anexo adjunto, el cual forma parte de la presente resolución.

3.- Los rótulos de los envases, folleto de información al profesional y folleto de información al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en los anexos timbrados de la presente Resolución, copia de los cuales se adjunta a ella para su cumplimiento, teniendo presente que este producto se individualizará primero con la denominación **ALMAXOL**, seguido a continuación en línea inferior e inmediata del nombre genérico **MOXIFLOXACINO**, en caracteres claramente legibles, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en los Arts. 74º y 82º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, D.S. Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud y cumplir con lo dispuesto en la Resolución Exenta Nº1260/00 del Instituto de Salud Pública de Chile. Adicionalmente, se deberá cumplir con lo estipulado en el Decreto Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud, en el sentido de incorporar en el rótulo del envase secundario, imágenes y textos asociados (Isologo) para los productos farmacéuticos que presenten la condición de Bioequivalente.

4.- La indicación aprobada para este producto es: "Tratamiento de infecciones cutáneas y tejidos blandos. Tratamiento de adultos (18 años de edad o mas) con infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores como: sinusitis aguda, exacerbaciones agudas de bronquitis crónicas, neumonía adquirida en la comunidad por microorganismos sensibles. Infecciones intraabdominales complicadas, incluidas infecciones polimicrobianas como la de los abscesos . Enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) no complicada sin un absceso asociado a la trompa de falopio, ovario o pelvis (por ej. infecciones del aparato genital femenino superior incluyendo salpingitis y endometritis)".

5.- Las especificaciones de calidad del producto terminado, deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá solicitarse oportunamente a este Instituto.

6.- La metodología analítica aprobada corresponde a la presentada junto a la solicitud.

7.- OTÓRGUESE a este producto farmacéutico la condición de equivalente terapéutico.

8.- ESTABLECESE que el titular deberá presentar las planillas de fabricación de todos los lotes importados a Chile en el periodo de 1 año contados desde la fecha de la presente resolución, con el correspondiente resumen informativo de los resultados de análisis estadístico interlote para los parámetros críticos, deberá demostrar que la distribución de datos es normal (se recomienda Test ShapiroWilk), cartas de control, valor de p para la diferencia de las medias (ANOVA una vía) y valor de p para la homogeneidad de las varianzas (Test de Bartlett).

9.- Mintlab Co. S.A. se responsabilizará de la calidad del producto que importa y distribuye, debiendo efectuar las operaciones analíticas correspondientes antes de su distribución en el Laboratorio de Control de Calidad de su propiedad y en los Laboratorios Farmacéuticos de Control de Calidad de propiedad de Condecas Ltda., ubicado en Alberto Riesco N°0245, Huechuraba, Santiago ; Iadet - Instituto De Instrumentacion Analítica y Desarrollo Tecnológico Ltda., ubicado en Marín N°0261, Providencia, Santiago ; CEPEDEQ - Centro de Estudios para el Desarrollo de la Química, ubicado en Sergio Livingstone P. N°1007, Independencia, Santiago ; Laboratorio de Control de Calidad de la Pontificia Universidad Católica De Chile, ubicado en Av. V. Mackenna N°4860, San Joaquín, Santiago ; MLE Laboratorios Ltda., ubicado en Rodrigo de Araya N°1600, Ñuñoa, Santiago ; Laboratorio Pharma Isa Ltda, ubicado en Alcalde Guzmán N°1420, Quilicura, Santiago, según convenio notarial de prestación de servicios, quienes serán los responsables de la toma de muestras para analizar, sin perjuicio de la responsabilidad que le cabe a Mintlab Co. S.A., como propietario del registro sanitario.

10.- El titular del registro sanitario, deberá solicitar al Instituto de Salud Pública de Chile el uso y disposición de las partidas internadas, en conformidad a las disposiciones de la Ley N° 18164 y del Decreto Supremo N° 3 de 2010 del Ministerio de Salud.

11.- Mintlab Co S.A., deberá comunicar a este Instituto la distribución de la primera partida o serie que se importe de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

12.- Déjese establecido, que la información evaluada en la solicitud para la aprobación del presente registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos conforme a lo dispuesto en el artículo 210° del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria para su verificación cuando ésta lo requiera.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE


Q.F. PAMELA MILLA NANJARÍ
JEFA (TP) DEPARTAMENTO
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UCD



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

Nº Ref.: RF598417/14
HRL/GZR/GCHC/spp

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 4729/15
Santiago, 24 de marzo de 2015

"ALMAXOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg (MOXIFLOXACINO)"
Registro ISP Nº F-21767/15

Cada comprimido recubierto contiene:

Núcleo:

Moxifloxacino clorhidrato (equivalente a 400 mg Moxifloxacino)	436,33 mg
Lactosa monohidrato	230,17 mg
Povidona K29/32	11,00 mg
Lactosa anhidra	5,00 mg
Croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol)	16,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,00 mg
Estearato de magnesio	4,00 mg

(1) Recubrimiento:

(2) Recubrimiento polimérico café (Opadry 03B86891) 15,00 mg

(1) c.s.p. alcanzar las cantidades declaradas de recubrimiento.

(2) Composición del Recubrimiento polimérico café (Opadry 03B86891):

Hipromelosa (HPMC) 2910, 6 cPs
Dióxido de titanio
Macrogol 400
Óxido hierro, rojo

Materia prima utilizada y posteriormente eliminada:
Agua purificada



Nº Ref.: RF598417/14
HRL/GZR/GCHC/spp

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 4729/15
Santiago, 24 de marzo de 2015

"ALMAXOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg (MOXIFLOXACINO)"
Registro ISP Nº F-21767/15

Clave de fabricación del producto es: XYAABBCCC

Interpretación de la clave :

X: Locación

Y: Forma farmacéutica

AA: Año

BB: Mes

CCC: Número de serie correlativo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

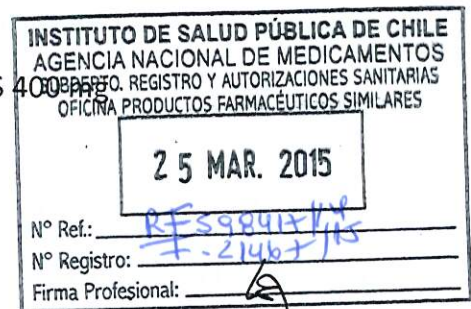
ALMAXOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

ALMAXOL

MOXIFLOXACINO

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

**1. Nombre del medicamento:****ALMAXOL**

Moxifloxacin

comprimidos recubiertos 400 mg

2. Composición cualitativa y cuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene 436,33 mg de moxifloxacin clorhidrato, equivalente a 400 mg de moxifloxacin.

Excipientes: lactosa monohidrato, povidona, lactosa anhidra, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, agua purificada, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol, óxido de hierro rojo, c.s.

3. Forma farmacéutica:

Comprimidos recubiertos

4. Datos clínicos:**4.1. Indicaciones:**

~~Está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas causadas por cepas sensibles:~~

- ~~• Infecciones de las vías respiratorias~~
- ~~• Exacerbación aguda de bronquitis crónica~~
- ~~• Neumonía adquirida en la comunidad (NAC), incluyendo las NAC causadas por cepas multirresistentes~~
- ~~• Sinusitis aguda~~
- ~~• Infecciones no complicadas de la piel y estructuras dérmicas~~
- ~~• Enfermedad pélvica inflamatoria no complicada (es decir, infecciones del aparato genital femenino superior, incluyendo salpingitis y endometritis)~~
- ~~• Infecciones complicadas de la piel y estructuras dérmicas (incluidas infecciones de pie diabético)~~
- ~~• Infecciones intra-abdominales complicadas, incluidas infecciones polimicrobianas como abscesos~~
- ~~• Streptococcus pneumoniae multirresistente (MDRSP) incluye cepas conocidas como PRSP (S. pneumoniae resistente a la penicilina) y cepas resistentes a dos o más de los antibióticos siguientes: penicilina (concentración mínima inhibitoria CIM $\geq$ 2 ug/mL), cefalosporinas de 2ª generación (por ej. cefuroxima), macrólidos, tetraciclinas y trimetoprima/sulfametoxazol.~~

Tratamiento de infecciones cutáneas y tejidos blandos. Tratamiento de adultos (18 años de edad o más) con infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores como: sinusitis aguda, exacerbaciones agudas de bronquitis crónicas, neumonía adquirida en la comunidad por microorganismos sensibles. Infecciones intraabdominales complicadas, incluidas infecciones polimicrobianas como la de los abscesos. Enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) no complicada sin un absceso asociado a la trompa de falopio, ovario o pelvis (por ej. infecciones del aparato genital femenino superior incluyendo salpingitis y endometritis).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALMAXOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

4.2. Posología y método de administración:**4.2.1. Dosis (adultos):**

La dosis recomendada de moxifloxacino es 400 mg una vez al día (1 comprimido recubierto) para las indicaciones antes mencionadas. Esta dosis no debe ser excedida.

4.2.2. Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento se determinará en función de la gravedad de la indicación o de la respuesta clínica. Se hacen las recomendaciones generales siguientes para el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias altas y bajas:

Bronquitis: Exacerbación aguda de bronquitis crónica:	5 días
Neumonía: Neumonía adquirida en la comunidad:	10 días
Sinusitis: Sinusitis aguda:	7 días
Infecciones no complicadas de la piel y estructuras dérmicas	7 días
Enfermedad pélvica inflamatoria no complicada:	14 días

En las infecciones complicadas de la piel y estructuras dérmicas, se debe administrar un tratamiento secuencial de moxifloxacino intravenoso seguido de tratamiento oral. La duración total del tratamiento secuencial es 7-21 días

En las infecciones intra-abdominales complicadas, se procede de la misma forma, y la duración total del tratamiento secuencial es de 5-14 días.

4.2.3. Método de administración:

Los comprimidos recubiertos se deglutirán enteros, con cantidad suficiente de líquidos y pueden tomarse independientemente de las comidas.

Ancianos:

No es necesario ajustar la dosis en los ancianos

Niños:

No se ha establecido la eficacia y seguridad de moxifloxacino en niños y adolescentes.

Diferencias interétnicas

No es necesario ajustar la dosis en función del grupo étnico.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALMAXOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (incluyendo aquellos con un aclaramiento de creatinina ≤ 30 mL/min/1,73 m²) ni en los sometidos a diálisis crónica, es decir, hemodiálisis y diálisis peritoneal ambulatoria continua.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a cualquier componente del moxifloxacino u otras quinolonas o a cualquiera de los excipientes.

Embarazo y lactancia.

~~Pacientes menores de 18 años de edad.~~ **Niños y adolescentes en fase de crecimiento**

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

A veces, la hipersensibilidad y las reacciones alérgicas ocurren ya después de la primera administración y se ha de informar inmediatamente al médico.

En muy raras ocasiones, las reacciones anafilácticas pueden evolucionar hasta un shock potencialmente mortal, en algunos casos después de la primera administración. En estos casos se tiene que interrumpir el tratamiento con moxifloxacino, y se iniciará tratamiento médico (p.ej., tratamiento del shock).

Se ha demostrado que el moxifloxacino prolonga el intervalo QT del electrocardiograma de algunos pacientes.

Las mujeres tienden a tener un intervalo QTc basal más largo en comparación con los hombres, por tanto, las mujeres pueden ser más sensibles a los efectos asociados al fármaco en el intervalo QT.

Como la magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar con concentraciones crecientes del fármaco, no debe excederse la dosis recomendada. 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 del QT puede ocasionar un riesgo aumentado de arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia helicoidal. En estudios clínicos con más de 9.000 pacientes tratados con moxifloxacino no hubo morbimortalidad cardiovascular atribuible a la prolongación del intervalo QTc; sin embargo, algunos trastornos predisponentes pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Por tanto, debido a la falta de experiencia clínica con el fármaco, debe evitarse el tratamiento con moxifloxacino en las siguientes poblaciones de pacientes:

- en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT
- en pacientes con hipopotasemia no corregida.
- en pacientes en tratamiento con antiarrítmicos de clase IA (por ej.: quinidina, procainamida) o clase III (por ej.: amiodarona, sotalol).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALMAXOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

El moxifloxacinó debe usarse con precaución pues no puede excluirse un efecto aditivo de moxifloxacinó en el intervalo QT para las condiciones siguientes:

- En pacientes tratados concomitantemente con fármacos que prolongan el intervalo QT como cisaprida, eritromicina, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos.
- En pacientes con trastornos proarrítmicos activos, como bradicardia clínicamente significativa, isquemia miocárdica aguda.
- En pacientes con cirrosis hepática, pues no puede excluirse la prolongación pre-existente del QT en estos pacientes.
- En pacientes ancianos y mujeres, quienes pueden ser más sensibles a fármacos que prolongan el intervalo QT.

Se han comunicado con moxifloxacinó (ver sección 4.8) casos de hepatitis fulminante que puede ocasionar insuficiencia hepática (incluyendo casos mortales). Se debe aconsejar a los pacientes que contacten inmediatamente a su médico antes de continuar el tratamiento si se presentan síntomas relacionados con insuficiencia hepática.

Se han notificado con moxifloxacinó (ver sección 4.8) casos de reacciones cutáneas ampollosas como el síndrome Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica. Se debe aconsejar a los pacientes que contacten inmediatamente a su médico antes de continuar el tratamiento si se presentan reacciones cutáneas y/o en las mucosas.

Pueden ocurrir convulsiones con el tratamiento con quinolonas. Deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos sospechados o conocidos del sistema nervioso central (SNC), que puedan predisponer a convulsiones o disminuir el umbral convulsivo.

Se ha comunicado colitis asociada a antibióticos con la utilización de antibióticos de amplio espectro, inclusive moxifloxacinó, por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea grave asociada al uso de moxifloxacinó. En esta situación clínica se instaurarán inmediatamente medidas terapéuticas adecuadas. Los fármacos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en los pacientes que presenten diarrea intensa.

Moxifloxacinó debe usarse con precaución en pacientes con miastenia grave, pues se pueden exacerbar los síntomas.

Durante el tratamiento con quinolonas, inclusive moxifloxacinó, pueden producirse inflamaciones y roturas tendinosas especialmente en los pacientes ancianos y en los tratados simultáneamente con corticosteroides. Al primer signo de dolor o inflamación, los pacientes interrumpirán el tratamiento y colocarán la(s) extremidad(es) afectada(s) en reposo.

Se ha demostrado que las quinolonas causan reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. Sin embargo, en estudios preclínicos y clínicos especialmente diseñados no se ha observado fotosensibilidad con moxifloxacinó. Además desde su primera comercialización no ha habido evidencia clínica de que moxifloxacinó produzca reacciones de fotosensibilidad. No obstante, debe indicarse a los pacientes que eviten exposiciones prolongadas a la radiación UV o a la luz solar.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALMAXOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Se ha demostrado ausencia de interacción clínica relevante de moxifloxacin con las sustancias siguientes: 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 moxifloxacin con antiácidos, minerales y preparados multivitamínicos puede alterar la absorción de moxifloxacin después de la administración oral, debido a la formación de complejos quelatos con los cationes polivalentes contenidos en estas preparaciones. Esto puede ocasionar concentraciones plasmáticas considerablemente menores que las deseadas. Por tanto, los antiácidos, los antirretrovíricos (por ej.: didanosina) y otras preparaciones que contengan magnesio o aluminio, sucralfato y medicamentos con hierro o cinc debieran administrarse como mínimo 4 horas antes o 2 horas después de la ingestión de una dosis oral de moxifloxacin.

Ranitidina:

La administración concomitante de ranitidina no alteró las características de absorción de moxifloxacin. Los parámetros de absorción C_{max} (concentración máxima) I_{max} (capacidad inhibidora máxima) y AUC (área bajo la curva) fueron comparables, lo que indica ausencia de influencia del pH gástrico en la absorción gastrointestinal de moxifloxacin.

Suplemento de calcio:

Al administrar dosis altas de suplementos de calcio, sólo se observó una ligera reducción de la velocidad de absorción, mientras el grado de absorción permaneció inafectado. El efecto de suplementos de calcio a dosis altas en la absorción de moxifloxacin no se considera clínicamente relevante.

Teofilina:

De conformidad con los datos *in vitro*, no se detectó influencia de moxifloxacin en la farmacocinética de teofilina y viceversa en estado de equilibrio en humanos, lo que indica que el moxifloxacin no interfiere los subtipos 1A2 de las enzimas de citocromo P450.

Warfarina:

Durante el tratamiento concomitante con warfarina no se ha observado interacción sobre la farmacocinética, el tiempo de protrombina y otros parámetros de la coagulación.

Cambios en la INR (razón internacional normalizada): se han descrito casos de actividad anticoagulante aumentada en pacientes que recibieron anticoagulantes junto con antibióticos, incluido moxifloxacin. Son factores de riesgo la enfermedad infecciosa (y su proceso inflamatorio asociado), la edad y el estado general del paciente. En los ensayos clínicos no se han demostrado interacciones entre el moxifloxacin

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALMAXOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

y la warfarina, sin embargo, debe efectuarse un control de la INR y, si procede, ajustar adecuadamente la dosis del anticoagulante oral.

Anticonceptivos orales:

No se ha producido interacción entre el moxifloxacin y los anticonceptivos orales tras su administración concomitante.

Antidiabéticos:

No se ha observado interacción clínicamente relevante entre la glibenclamida y el moxifloxacin.

Itraconazol

El tratamiento concomitante de moxifloxacin sólo alteró ligeramente la exposición (AUC) al itraconazol. El itraconazol no modificó significativamente la farmacocinética de moxifloxacin. No es necesario ajustar la dosis de itraconazol cuando se administre con moxifloxacin ni viceversa.

Digoxina

El moxifloxacin no influyó significativamente la farmacocinética de la digoxina ni viceversa. Tras la administración repetida a voluntarios sanos, moxifloxacin aumentó la C_{max} de la digoxina aproximadamente un 30% en estado de equilibrio, sin afectar el AUC ni los niveles mínimos.

Atenolol

La farmacocinética de atenolol no es alterada significativamente por moxifloxacin. Tras la administración de una dosis única a personas sanas, el AUC aumentó ligeramente (aproximadamente un 4%) y las concentraciones máximas disminuyeron un 10%.

Probenecid

En un estudio clínico sobre el efecto de probenecid en la excreción renal, no se halló ningún efecto significativo en el aclaramiento corporal total aparente ni en el aclaramiento renal de moxifloxacin.

Carbón vegetal

La administración concomitante de carbón activado y 400 mg de moxifloxacin oral redujo la disponibilidad sistémica del fármaco en más del 80% al impedir su absorción *in vivo*. La aplicación de carbón activado en la fase precoz de la absorción impide el incremento posterior de la exposición sistémica en casos de sobredosis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALMAXOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

Alimentos y productos lácteos

La absorción de moxifloxacin no se alteró por la ingesta de alimentos (incluidos los productos lácteos). Moxifloxacin puede tomarse con independencia de los alimentos.

4.6. Embarazo y lactancia:**4.6.1. Embarazo:**

No se ha establecido el uso seguro de moxifloxacin en el embarazo humano. Se han descrito lesiones articulares reversibles en niños tratados con algunas quinolonas, sin embargo, este efecto no se ha notificado que ocurra en fetos expuestos. Estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

En consecuencia, el uso de moxifloxacin está contraindicado durante el embarazo.

4.6.2. Lactancia:

Como con otras quinolonas, se ha demostrado que el moxifloxacin causa lesiones en los cartílagos de las articulaciones que soportan peso en los animales inmaduros. La evidencia preclínica indica que pequeñas cantidades de moxifloxacin pueden secretarse en la leche humana. No hay datos disponibles sobre lactantes o mujeres lactantes. Por tanto, está contraindicado el uso de moxifloxacin en las mujeres lactantes.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir o usar máquinas:

Las fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacin, debido a las reacciones en el SNC (ver sección 4.8), pueden ocasionar un deterioro de la capacidad del paciente para conducir o usar maquinarias.

4.8. Efectos adversos:

A continuación se presentan las reacciones farmacológicas adversas (RA) basadas en todos los estudios clínicos con moxifloxacin 400 mg, clasificadas según las categorías de frecuencia CIOMS III (n total = 12.984). Las RA expuestas como "frecuentes" se observaron con una frecuencia inferior al 3% con excepción de náuseas y diarrea:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALMAXOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Descripción clínica	Frecuentes >1% a <10%	Poco frecuente >0.1% a <1%	Raras >0.01% a <0.1%	Muy raras <0.01%
INFECCIONES E INFESTACIONES				
Sobreinfecciones por antibióticos	Sobreinfecciones micóticas			
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO				
Cambios en el hemograma		Anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, trombocitemia		
Cambios en la coagulación		Tiempo de protrombina aumentado / aumento de INR	Valor anormal de tromboplastina	Aumento del valor de protrombina / descenso de INR. Anomalías del valor de protrombina / de INR
TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO				
Reacciones agudas de hipersensibilidad		Reacción alérgica, prurito, exantema, urticaria, eosinofilia sanguínea	Reacción anafiláctica Edema alérgico / angioedema	
TRASTORNO DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN				
Cambios en los parámetros de laboratorio		Hiperlipidemia	Hiper glucemia, hiperuricemia	
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS				
Trastorno de la conducta		Reacciones de ansiedad Hiperactividad / agitación psicomotriz	Labilidad emocional Depresión Alucinaciones	Despersonalización Reacciones psicóticas
Alteración de la percepción periférica		Parestesia y disestesia	Hipoestesia	Hiperestesia
Trastorno del olfato y gusto		Trastornos del gusto	Trastornos del olfato	
Actividades neurológicas aumentadas	Cefalea Mareos	Confusión y desorientación Trastornos del sueño Temblor Vertigo	Convulsiones (incluye convulsiones de tipo gran mal)	
Actividades neurológicas disminuidas		Somnolencia	Atención alterada Trastornos del habla, amnesia	
TRASTORNOS OCULARES				
Trastornos oculares		Trastornos visuales		
TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO				
Trastornos del oído			Acúfenos	
TRASTORNOS DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR				
Trastornos de la repolarización	Prolongación del QT en pacientes con hipopotasemia	Prolongación del intervalo QT		
Arritmias ventriculares			Taquiarritmias ventriculares	Taquicardia helicoidal Paro cardíaco
Síntomas cardiovasculares inespecíficos		Vasodilatación	Síncope Hipertensión Hipotensión	
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS				
Síntomas respiratorios inespecíficos		Disnea (incluye trastornos asmáticos)		
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES				
Síntomas gastrointestinales	Náusea, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales	Anorexia, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, gastroenteritis, amilasa aumentada	Disfagia Esofagitis	
Trastornos diarréicos	Diarrea		Colitis asociada a antibióticos	
TRASTORNOS HEPATOBILIARES				
Reacciones hepáticas leves a moderadas	Aumentos de las transaminasas	Insuficiencia hepática Bilirrubina aumentada Gammaglutamil- transferasa aumentada Fosfatasa alcalina aumentada		
Reacciones hepáticas graves			Ictericia Hepatitis	Hepatitis fulminante
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO				
Reacciones cutáneas ampollosas				Síndrome Stevens-Johnson Necrolisis epidérmica tóxica
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS, ÓSEOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO				
Trastornos tendinosos			Tendinitis	Rotura tendinosa
Trastornos musculares y articulares inespecíficos		Artralgia Mialgia	Tono muscular aumentado y calambres musculares	Artritis Alteración de la marcha Exacerbación de miastenia grave
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS				
Insuficiencia renal		Deshidratación	Insuficiencia renal Fallo renal	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALMAXOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

4.9. Sobredosis:

Sólo se dispone de datos limitados sobre la sobredosis. Se han administrado a sujetos sanos dosis únicas de hasta 1.200 mg y dosis múltiples de 600 mg de moxifloxacino durante 10 días sin efectos adversos significativos. En caso de sobredosis se recomienda instaurar las medidas de soporte pertinentes, inclusive mediciones del ECG, en función del estado clínico del paciente.

El uso precoz de carbón activado, después de la administración oral, puede ser útil para evitar el incremento excesivo de exposición sistémica a moxifloxacino en casos de sobredosis.

5. Farmacología

5.1. Propiedades farmacodinámicas:

5.1.1. Mecanismo de acción:

El moxifloxacino es un antibiótico derivado de la 8-metoxi-fluoroquinolona (código ATC 001MA 14) con un amplio espectro de actividad y acción bactericida. El moxifloxacino tiene actividad *in vitro* frente a una amplia gama de microorganismos gram-positivos y gram-negativos, anaeróbicos, bacterias acidorresistentes y otros atípicos por ej.: especies de *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *Legionella*.

La acción bactericida se debe a la interferencia con las topoisomerasas II y IV. Las topoisomerasas son enzimas esenciales que controlan la topología del ADN y colaboran en la replicación, reparación y transcripción del ADN.

El moxifloxacino posee una acción bactericida dependiente de la concentración. Las concentraciones bactericidas mínimas son generalmente similares a las concentraciones inhibitorias mínimas.

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

5.1.2. Resistencia:

Los mecanismos de resistencia que inactivan penicilinas, cefalosporinas, aminoglicósidos, macrólidos y tetraciclinas no interfieren con la actividad antibacteriana de moxifloxacino. No ha registrado resistencia cruzada entre moxifloxacino y estos fármacos. No se ha observado resistencia mediada por plásmidos.

Al parecer, el radical C8-metoxi constituye a la mayor actividad y menor selección de mutantes resistentes de las bacterias gran-positivas, 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.

En estudios *in vitro* se ha demostrado que la resistencia a moxifloxacino se desarrolla lentamente mediante mutaciones multifásicas. Se ha demostrado una frecuencia total de resistencia muy baja (10^{-7} – 10^{-10}). La exposición continua de los microorganismos a concentraciones inferiores a la CIM de moxifloxacino sólo provocó un pequeño aumento de los valores de la CIM.

Se ha observado resistencia cruzada entre las quinolonas. Sin embargo, algunos microorganismos gran-positivos y anaerobios resistentes a otras quinolonas son sensibles a moxifloxacino.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALMAXOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Efecto sobre la flora intestinal humana:

En dos estudios con voluntarios se observaron los cambios siguientes en la flora intestinal después de la administración oral de moxifloxacino. El número de *E.coli* especies de *Bacillus*, *Bacteroides vulgatus*, *enterococos* y especies de *Klebsiella* disminuyó, al igual que el de los anaerobios *Bifidobacterium*, *Eubacterium* y *Peptostreptococcus*. Estos cambios se normalizaron en un plazo de dos semanas. No se detectó la toxina de *Clostridium difficile*.

5.1.3. Datos de sensibilidad in vitro:**Bacterias sensibles:****Bacterias Gram-Positivas:**

Gardnerella vaginalis, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (grupo A)*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus milior*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus anginosus**, *Streptococcus constellatus**, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus simulans*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus faecalis**

Bacterias Gram-Negativas:

Haemophilus influenzae, *Haemophilus parainfluenzae**, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Escherichia coli**, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae**, *Enterobacter intermedius*, *Enterobacter sakazaki*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*

Anaerobios

Bacteroides distasonis, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides fragilis**, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron**, *Bacteroides uniformis*, *Fusobacterium spp*, *Peptastreptococcus spp**, *Porphyromonas spp*, *Porphyromonas anaerobius*, *Porphyromonas asaccharolyticus*, *Porphyromonas magnus*, *Prevotella spp*, *Propionibacterium spp*, *Clostridium perfringens**, *Clostridium ramosum*

Microorganismos atípicos

*Chlamydia pneumoniae**, *Chlamydia trachomatis**, *Mycoplasma pneumoniae**, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalum*, *Legionella pneumophila**, *Coxiella burnetii*

Bacterias medianamente sensibles:**Bacterias Gram-Negativas**

Pseudomonas aeruginosa, *Pseudomonas fluorescens*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Proteus mirabilis**, *Neisseria gonorrhoea* *

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

La frecuencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies. Conviene disponer de información local sobre resistencia de microorganismos, sobre todo cuando se traten infecciones graves. La información anterior se ofrece a título orientativo sobre la probabilidad de que un microorganismo sea sensible a moxifloxacino. Comparación de los parámetros farmacocinéticos – farmacodinamia PK/PD indirectos de la administración oral de una dosis única de 400 mg de moxifloxacino.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALMAXOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

En los pacientes que precisan hospitalización, los parámetros AUC/CIM50 mayores de 125 y C_{max}/CIM_{90} de 8-10 predicen la oración clínica (Schentag). En los pacientes ambulatorios, estos parámetros indirectos son generalmente menores, es decir, AUC/CIM₉₀ 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 oral:

Parámetro (mediana)	AUC [h]	C_{max}/CIM_{90}
CIM90 0.125 mg/L	279	23.6
CIM90 0.25 mg/L	140	11.8
CIM90 0.5 mg/L	70	5.9

5.2 Propiedades farmacocinéticas:

5.2.0 Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

5.2.1 Absorción y biodisponibilidad:

El moxifloxacino se absorbe rápido y casi completamente después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aprox. el 91%.

La farmacocinética es lineal en el intervalo de dosis únicas de 50-1200 mg y de hasta 600 mg administrados una vez al día durante 10 días. El estado de equilibrio se alcanza en 3 días. Después de la administración oral de 400 mg se obtienen concentraciones máximas de 3.1 mg/L en 0.5-4 horas después de la administración. Las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas en estado de equilibrio (400 mg una vez al día) fueron 3.2 y 0.6 mg/L, respectivamente.

La administración concomitante de moxifloxacino con los alimentos prolonga ligeramente, en unas 2 horas, el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones máximas y éstas se reducen ligeramente en un 16%. El grado de absorción se mantiene inalterado. Este efecto no es relevante clínicamente pues el cociente AUC/CIM es más predictivo de la eficacia antimicrobiana de las quinolonas. Por tanto, el moxifloxacino se puede administrar independientemente de las comidas.

5.2.2. Distribución:

El moxifloxacino se distribuye muy rápidamente en los espacios extravasculares. La exposición al fármaco en términos del AUC ($AUC_{max}=6 \text{ kg}\cdot\text{h/L}$) es alta, con un volumen de distribución en estado de equilibrio (V_{33}) de aprox. 2 L/kg. En la saliva se pueden alcanzar concentraciones máximas mayores que las plasmáticas. En experimentos *in vitro* y *ex vivo* en un intervalo de 0,02 a 2 mg/L, se determinó una unión a las proteínas de aproximadamente 45%, independiente de la concentración del fármaco. El moxifloxacino se une principalmente a la albúmina sérica. Debido a este valor bajo, se observan concentraciones máximas de fracción libre altas $> 10 \times CIM$. El moxifloxacino alcanza concentraciones altas en tejidos como los pulmones (líquido epitelial, macrófagos alveolares, tejido biótico), los senos (seno maxilar y etmoidal, pólipos nasales) y lesiones inflamadas, donde las concentraciones totales exceden a las plasmáticas. En los líquidos corporales intersticiales (saliva, intramuscular, subcutáneo) se registran concentraciones altas de fármaco libre. Además, se detectaron concentraciones altas de fármaco en los tejidos y líquidos abdominales y en el aparato genital femenino.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALMAXOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Concentraciones máximas de moxifloxacino halladas en tejidos humanos después de la administración oral de una dosis única de 400 mg (media geométrica).

Tejido	Concentración (adm oral)	Razón lugar; plasma (adm oral)
Plasma	3.1 mg/L	--
Saliva	3.6 mg/L	0.75-1.3
Líquido vesicular Mucosa	1.61 mg/L	1.71
bronquial Macrófagos	5.4 mg/kg	1.7-2.1
alveolares	56.7 mg/kg	18.6-70.0
Líquido de revestimiento epitelial	20.7 mg/L	5-7
Seno maxilar	7.5 mg/kg	2.0
Seno etmoidal	8.2 mg/kg	2.1
Pólipos nasales Líquido	9.1 mg/kg	2.6
intersticial	1.0mg/L ₍₁₎	0.8-1.4 _(1,2)

(1) concentración libre

(2) de 3 h a 36 h después de la administración

5.2.3. Metabolismo:

El moxifloxacino sufre una biotransformación de fase II y se excreta por las vías renal y biliar como fármaco inalterado, así como en forma de un compuesto sulfatado (M1) y un glucurónido (M2). M1 y M2 son los únicos metabolitos de interés en el hombre y ambos son inactivos microbiológicamente. Ni en los estudios *in vitro* ni en los ensayos clínicos de fase I se han observado interacciones farmacocinéticas metabólicas con otros fármacos que sufren biotransformación de fase I, incluyendo enzimas del citocromo P450.

Los metabolitos M1 y M2 se encuentran en el plasma en concentraciones inferiores a las del fármaco original. Las investigaciones preclínicas han cubierto adecuadamente ambos metabolitos, por lo que se pueden excluir posibles implicaciones con respecto a la seguridad y tolerabilidad.

5.2.4. Eliminación:

El moxifloxacino se elimina del plasma con una semivida terminal media de aproximadamente 12 horas. La depuración corporal total media aparente después de la administración de una dosis de 400 mg oscila entre 179 y 246 mL/min. La depuración renal es de unos 24-53 mL/min, lo que sugiere una reabsorción tubular parcial del fármaco en los riñones. La administración concomitante de ranitidina y probenecid no modificó el aclaramiento renal del fármaco (véase también la tabla siguiente).

El balance de masas del compuesto original y de los metabolitos del moxifloxacino de la fase II arrojó una recuperación casi completa del 96-98%, independiente de la vía de administración sin indicación de metabolismo oxidativo. En la tabla siguiente se expone un resumen detallado del balance de masas según las vías de eliminación (renal frente a no renal, metabólica frente a no metabólica) y el modo de aplicación.

Recuperación de una dosis única de 400 mg (media aritmética $\pm$ desviación estándar (SD)).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALMAXOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

	Moxifloxacin	Compuesto Sulfatado (M1)	Glucuronid o (M2)	£
Orina (adm oral)	19.4±1.2	2.5±0.6	13.6±2	35.4±1.8
Heces (adm oral)	25.4±3.1	35.5±3.2	8	60.9±5.1
£ adm oral	44.8±3.3	37.9±3.6	-	96.3±4.3

Ancianos:

La farmacología de moxifloxacin no se afecta por la edad.

Sexo:

Hubo una diferencia del 33% en la farmacocinética (AUC, C_{max}) de moxifloxacin entre los varones y las mujeres. El sexo no influyó en la absorción del fármaco. Estas diferencias del AUC y la C_{max} fueron atribuibles a diferencias en el peso corporal, más que de género. No se consideran de relevancia clínica.

Diferencias inter-étnicas:

Las posibles diferencias inter-étnicas se examinaron entre los grupos blanco, japonés, negro y otros grupos étnicos. No se detectaron diferencias inter-étnicas clínicamente relevantes en la farmacocinética.

Pediátricos:

No se ha estudiado la farmacocinética de moxifloxacin en los pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal:

La farmacocinética de moxifloxacin no se altera significativamente por la insuficiencia renal (incluyendo aclaramiento de creatinina < 30 mL/min/1,73 m²) ni en los pacientes sometidos a diálisis crónica, es decir, hemodiálisis y diálisis peritoneal ambulatoria continua.

Insuficiencia hepática:

Las concentraciones plasmáticas de moxifloxacin 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad:

Como con otras quinolonas, los órganos diana toxicológicos principales de moxifloxacin fueron el sistema hematopoyético (hipocelularidad de la médula ósea en perros y monos), el sistema nervioso central (convulsiones en monos) y el hígado (aumento de las enzimas hepáticas, necrosis de células aisladas en ratas, perros y monos). Estas alteraciones se observaron con frecuencia sólo después del tratamiento con dosis altas de moxifloxacin o después de un tratamiento prolongado.

En un estudio de tolerabilidad local realizado en perros no se observaron signos de intolerancia local cuando se administró moxifloxacin por vía intravenosa. Tras la inyección intraarterial se observaron cambios inflamatorios del tejido blando periarterial, sugiriendo que debiera evitarse la administración intraarterial de moxifloxacin.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALMAXOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Carcinogenicidad, mutagenicidad:

No se han efectuado estudios convencionales de larga duración para determinar el potencial carcinógeno de moxifloxacino, pero el fármaco se ha sometido a una serie de ensayos de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*. Además, se realizó un bioensayo acelerado de carcinogénesis humana (ensayo de iniciación/promoción) con ratas. Se obtuvieron resultados negativos en 4 cepas del ensayo de Ames, en el análisis de la mutación HPRT de células de ovario de hámster chino y en el ensayo UDS con hepatocitos primarios de rata. Como con otras quinolonas, la prueba de Ames con TA 102 fue positiva y en ensayo *in vitro* con células v79 de hámster chino presentó anomalías cromosómicas a concentraciones altas (300 mcg/mL). Sin embargo, la prueba *in vivo* de micronúcleos de ratones fue negativa. También fue negativo un ensayo adicional *in vivo*, la prueba de letalidad dominante en ratones. Se concluye que los resultados negativos *in vivo* reflejan adecuadamente la situación *in vivo* en términos de genotoxicidad. En el análisis de iniciación/promoción con ratas no se encontraron indicios de carcinogenicidad.

Fototoxicidad:

El moxifloxacino es muy fotoestable y tiene un potencial de fotogenotoxicidad muy bajo. En modelos animales e *in vitro*, el moxifloxacino parece tener menos potencial para inducir fototoxicidad y fotogenotoxicidad que otras quinolonas. Algunas quinolonas potencian la acción de fotocardinogenicidad inducida por los rayos UV-A si se administra simultáneamente a ratones expuestos a luz ultravioleta. No se ha efectuado ningún estudio de fotocarcinogenicidad con moxifloxacino. La ausencia de potencial fototóxico se ha confirmado en un estudio de fase I con voluntarios.

ECG:

A altas concentraciones, moxifloxacino es un inhibidor de la corriente rectificadora retardada de potasio del corazón y puede, por tanto, causar prolongaciones del intervalo QT. Los estudios de toxicidad realizados a perros, usando dosis orales ≥ 90 mg/kg que dan concentraciones plasmáticas ≥ 16 mg/l, causaron prolongaciones del intervalo QT pero no arritmias.

Oculotoxicidad:

Los ensayos de toxicidad en ratas y monos (de dosis repetidas por hasta 6 meses) no revelaron indicios de riesgo oculotóxico. En perros, las dosis orales altas (≥ 60 mg/kg) que dan lugar a concentraciones plasmáticas ≥ 20 mg/L causaron cambios en el electroretinograma y, en casos aislados, atrofia de la retina.

Artrotoxicidad:

Las quinolonas son conocidas por causar lesiones en el cartílago de las principales articulaciones diartrodiales de los animales inmaduros. La dosis oral más baja de moxifloxacino que produce toxicidad articular en perros jóvenes era cuatro veces mayor que la dosis terapéutica máxima recomendada (400 mg para una persona de 50 kg) sobre una base de mg/kg, con las concentraciones plasmáticas dos o tres veces mayores que las de la dosis terapéutica recomendada.

Reprotoxicidad:

Los estudios de reproducción realizados con ratas, conejos y monos indican que el moxifloxacino atraviesa la placenta. Los estudios con ratas (vía oral e i.v.) y monos (vía oral) no mostraron indicios de teratogenicidad o alteración de la fertilidad después de la administración de moxifloxacino. Se observaron malformaciones esqueléticas en los conejos que habían sido tratados con una dosis intravenosa de 20

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALMAXOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

mg/kg. El resultado del estudio es consistente con los efectos conocidos de las quinolonas en el desarrollo esquelético a las concentraciones terapéuticas humanas, hubo un aumento de la incidencia de abortos en monas y conejas. En ratas, la administración de dosis 63 veces superiores a la máxima recomendada, sobre una base de mg/kg, con concentraciones plasmáticas en el intervalo de la dosis terapéutica humana, se observó una disminución del peso fetal, un incremento de las pérdidas prenatales, una duración algo mayor de la gestación y una actividad espontánea aumentada de algunas crías de uno u otro sexo.

6. Conservación y almacenamiento:

Almacenar en el envase original a no más de 25° C.