

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

MOXIFLOXACINO (ACTIRA® / BAYER)

Presentación	Grupo terapéutico
665016 400mg Frasco perf 250ml E/5 PVL=156€ 611665 400mg Comp recub E/100 PVL= 278,03€. USO HOSPITALARIO.	J01MA QUINOLONAS ANTIBACTERIANAS: FLUOROQUINOLONAS
Excipientes	Naturaleza del recipiente
Intravenoso: Cloruro de sodio, Ácido clorhídrico (ajuste pH), hidróxido de sodio (ajuste pH), API Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio Película de recubrimiento: Hipromelosa, Macrogol 4000, Óxido de hierro (E172), Dióxido de titanio (E171).	Bolsas de poliolefina con boca de polipropileno sellada con envoltura de lámina de aluminio. Las bolsas de 250 ml se encuentran disponibles en envases de 5 y 12 bolsas. Frasco de vidrio incoloro (tipo 2) con un tapón de goma de clorobutilo o bromobutilo como cierre.
Período de validez	Estabilidad
Bolsa de poliolefina: 3 años Frasco de vidrio y comprimidos: 5 años	
Solicitado por	Dra. Rosario Menéndez (Jefe Sección Neumología)
Fecha solicitud	07/07/2011
Fecha autorización en España	16/03/2011
Intercambio terapéutico por/de	

Estructura y mecanismo de acción

Moxifloxacino es un antibacteriano de amplio espectro perteneciente al grupo de las fluoroquinolonas. La acción bactericida resulta de la interferencia con las topoisomerasas II (ADN girasa) y IV, enzimas esenciales en la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano. En líneas generales, moxifloxacino es una fluoroquinolona de 4ª

generación activa frente a bacilos gram-negativos (GN), cocos grampositivos (GP) y anaerobios, lo que la diferencia de levofloxacino de 3ª generación, activa frente a bacilos GN y cocos GP anaerobios, y de norfloxacino y ciprofloxacino de 2ª generación, activa frente a bacilos GN aerobios¹⁻³.

El espectro antimicrobiano de las distintas quinolonas (CMI90 mg/L) es el siguiente³:

Microorganismos	CIPRO	LEVO	MOXI
Cocos GP			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	1	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5	0,5	0,12
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,5	0,5	0,12
Cocos GN			
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤0,01	0,01	0,03

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,06	0,12	0,06
Bacilos GN			
<i>Escherichia coli</i>	0,06	0,06	0,12
<i>Klebsiella pneumonia</i>	0,03	0,12	0,12
<i>Haemophilus influenza</i>	0,06	0,12	0,06
<i>Legionella pneumonia</i>	0,06	0,06	0,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,5	2	4
Bacterias atípicas			
<i>Mycoplasma pneumonia</i>	2	0,5	0,12
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1	1	0,12

Indicaciones y posología

Moxifloxacino está autorizado para la indicación incluida en la solicitud: **Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)**. Además tiene otras indicaciones¹:

IV
<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (cSSSI)
ORAL
<ul style="list-style-type: none"> • Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada) • Exacerbación aguda de la bronquitis crónica (adecuadamente diagnosticada) • Enfermedad inflamatoria pélvica leve o moderada (p ej. infecciones de tracto genital superior femenino, incluyendo salpingitis y endometritis), sin absceso tubo-ovárico o pélvico asociados.

La posología usual es de 400mg/24h, con una duración entre 7 y 14 días. No se precisa ajuste de dosis ni en insuficiencia renal ni en pacientes sometidos a diálisis. Los datos en insuficiencia hepática son escasos y no hay recomendaciones establecidas. Las personas de edad avanzada no requieren ajustes de dosis y está contraindicado en niños y adolescentes en periodo de crecimiento¹.

Farmacocinética

La biodisponibilidad absoluta tras administración oral es del 91%. La concentración máxima se alcanza en 0,5-4 h. Se distribuye rápidamente presentando un AUC de 35 mg.h/L. El volumen de distribución es de aproximadamente 2L/Kg y se une a proteínas plasmáticas en un 40-42%. Se metaboliza en hígado y el 96% de la dosis es excretado por orina y heces en forma inalterada y como metabolitos inactivos. La semivida plasmática es de aproximadamente 12h¹⁻³.

Efectos adversos

Las principales reacciones adversas descritas son a nivel cardiovascular (taquicardia, hipertensión, palpaciones, angina; gastrointestinales (náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, estreñimiento); neurológicas (cefalea, mareo, insomnio, vértigo, nerviosismo, ansiedad, temblor)¹⁻³.

Análisis de la evidencia disponible

La eficacia de moxifloxacino en NAC ha sido puesta de manifiesto en diversos ensayos clínicos comparativos aleatorizados de diseño adecuado⁴⁻⁸. En el ensayo MOTIV se evaluaron 569 pacientes con NAC de los 733 incluidos inicialmente, obteniéndose una tasa de curación clínica del 86,9% en el grupo de moxifloxacino y del 89,9% en el grupo comparador

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

consistente en un régimen combinado (ceftriaxona IV 2g/24h + terapia secuencial con levofloxacino IV y oral 500 mg/12h). El éxito bacteriológico se alcanzó en el 83,3% y 85,1%, respectivamente. No hubo diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos o mortalidad. Los autores concluyeron que la monoterapia secuencial con moxifloxacino no era inferior al tratamiento combinado⁴.

En otro ensayo llevado a cabo por el grupo de estudio MOXIRAPID, se comparó la terapia secuencial con 400mg/24h de moxifloxacino con ceftriaxona IV 2g/24h asociado o no a eritromicina IV 1g/6-8h durante 7-14 días. Moxifloxacino se mostró clínicamente equivalente al tratamiento comparativo (85,7% y 86,5%, respectivamente), pero los síntomas se resolvieron con más rapidez en el grupo de moxifloxacino⁵.

En el ensayo CAPRIE en pacientes ancianos con NAC mostró igualmente una

eficacia y seguridad comparables a levofloxacino (500mg/día secuencial), siendo la diferencia significativa sólo en el caso de la recuperación a los 3-5 días: 97,9% en el grupo de moxifloxacino y 90,0% en el de levofloxacino ($p=0,01$; IC 95% 1,7-14,1), concluyéndose que con moxifloxacino se conseguía una recuperación más rápida⁶.

Un meta-análisis analiza 23 ensayos que engloban 7.885 pacientes con neumonía tratados con fluoroquinolonas, beta-lactámicos (BL) y macrólidos⁸. No se observaron diferencias entre los grupos en cuanto a mortalidad. El éxito de la terapia fue de un 84,2% con fluoroquinolonas y de un 82,2% con los antibióticos comparadores, alcanzándose la cura o mejoría de la neumonía en un porcentaje significativamente mayor de los pacientes tratados con fluoroquinolonas (OR 1,17; IC 95% 1,00-1,36) y siendo mayor esta diferencia en el caso de NAC grave:

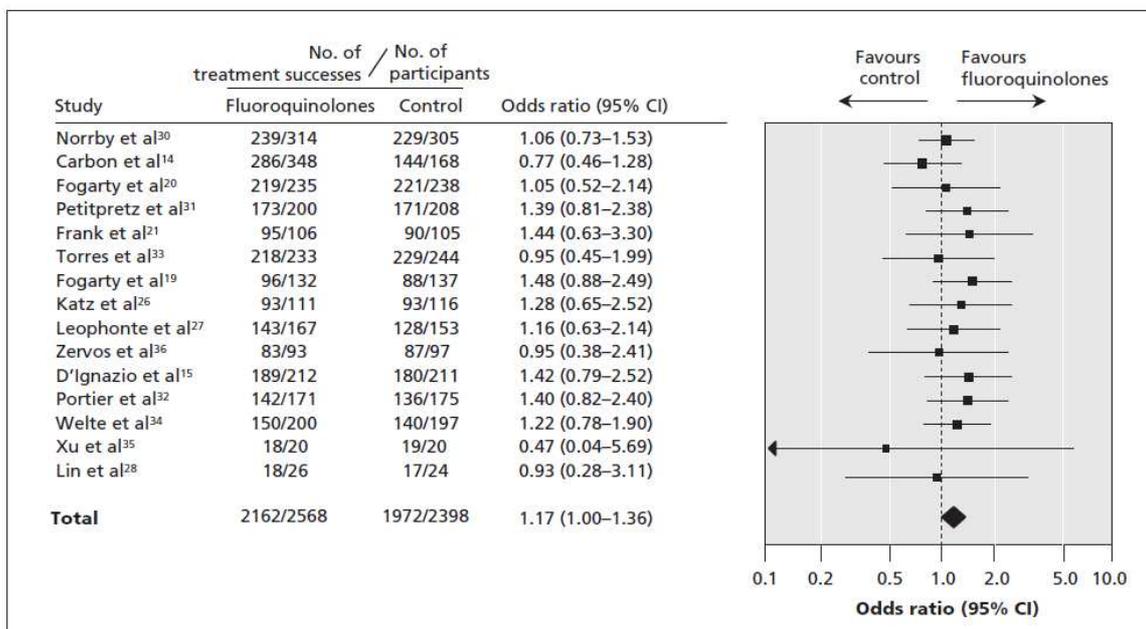


Figure 3: Odds ratios for treatment success with fluoroquinolone therapy among patients with pneumonia for the intention-to-treat and clinically evaluable populations. Test for heterogeneity: $\chi^2 = 6.49$, $p = 0.95$, $I^2 = 0\%$. Test for overall effect: $z = 1.96$, $p = 0.05$. Note: CI = confidence interval.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

También resultaron más eficaces las fluoroquinolonas cuando se utilizaban en pacientes hospitalizados y con un inicio IV. En parte justifican esta diferencia por una menor incidencia de resistencias en el caso de fluoroquinolonas. En lo referente a seguridad, las fluoroquinolonas se

asociaron de forma significativa a menores efectos adversos que los antibióticos comparadores (OR 0,86; IC 95% 0,78-0,96), siendo el porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento por este motivo comparable entre los grupos:

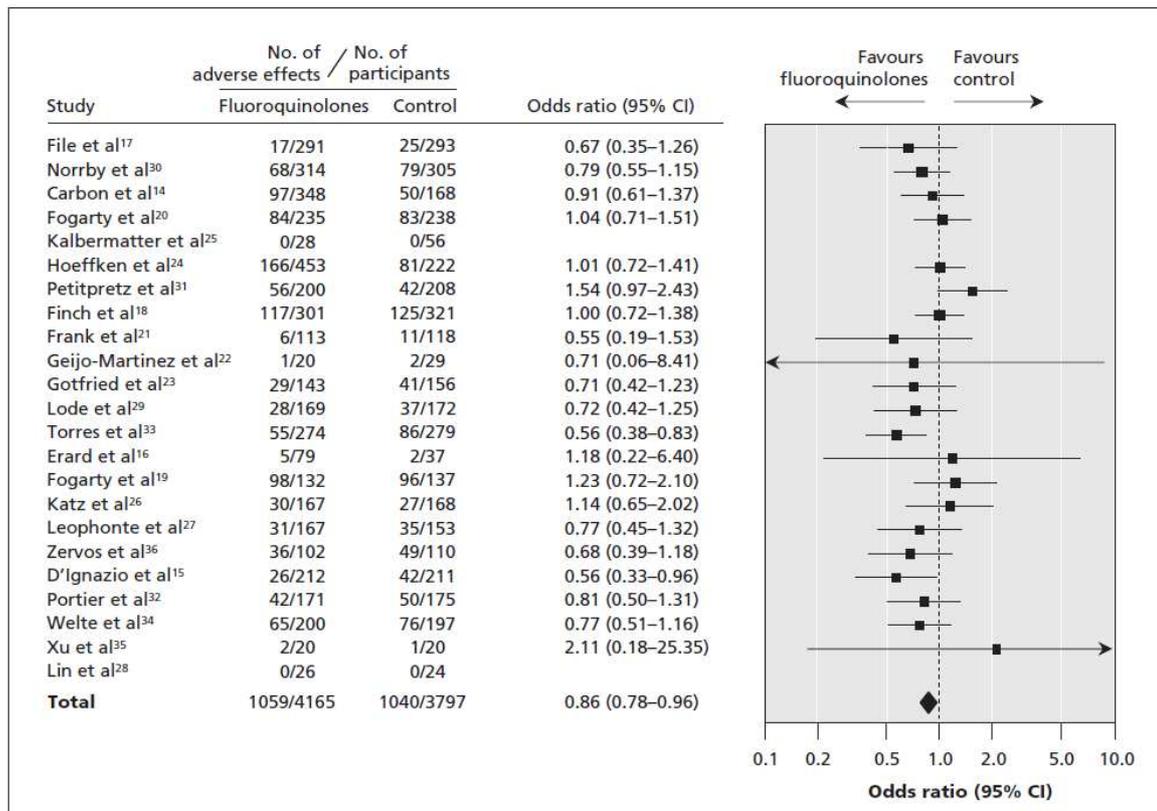


Figure 4: Odds ratios for adverse outcomes after fluoroquinolone therapy among patients with pneumonia in the intention-to-treat population. Test for heterogeneity: $\chi^2 = 22.81$, $p = 0.30$, $I^2 = 12.3\%$. Test for overall effect: $z = 2.72$, $p = 0.007$. Note: CI = confidence interval.

En definitiva, concluyen que las fluoroquinolonas son una opción idónea para el tratamiento de NAC en especial grave, siendo los BL y macrólidos útiles para NAC leve a moderada.

Estudio económico

En la tabla se calcula el coste del tratamiento de una NAC (no en UCI) con las distintas alternativas utilizadas en el hospital:

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

	Pauta posológica	Coste /día /paciente	Coste /paciente total 10 días	Coste /incremental /paciente
Moxifloxacino (ACTIRA®)	400 mg IV /24h 400 mg OR /24h	31,2 € (2,60 €**) 2,78 € (1,60 €**)	113,06 € (19 €**)	
Levofloxacino	500 – 1000mg IV/OR /24h	16,26 – 32,52 € (6,32 €*) 1,14 – 2,28 € (1,14 €*)	64,74 – 113,52 € (17,46 – 26,94 €*)	-48,32 - +046 € (-1,54 - +7,94 €*)
Ceftriaxona + Azitromicina	1g IV /24h + 500mg IV /24h	55 € + 24,31 €	793,1 €	+481,1 €

* Descuento 80%; ** Descuento 90,99%

La evaluación de costes, resultados clínicos y coste-efectividad desde la perspectiva del sistema de salud alemán y francés, comparando la terapia secuencial de la monoterapia con moxifloxacino en NAC frente a amoxicilina/clavulánico con o sin claritromicina, mostró un beneficio económico en forma de ahorro de 266€ y 381€ en cada país, respectivamente, como consecuencia de la rápida respuesta obtenida con moxifloxacino que permitió reducir la estancia hospitalaria¹⁰.

Otro estudio de cohortes prospectivo encontró una tasa de curación clínica

similar entre 256 pacientes con NAC tratados con moxifloxacino IV (95%) y 286 tratados con regímenes estándar IV en monoterapia o combinados, como BL con o sin inhibidor de betalactamasas, otra fluoroquinolona, macrólido (92%). La duración de la estancia hospitalaria fue menor para la cohorte de moxifloxacino 10,0±4 días vs 11,5±6 días (p<0,001), y esto implicó menores costes directos, con una mediana de 1.250\$ y 1.409\$ por episodio de NAC tratado, respectivamente. En la figura se muestran los costes considerados en el análisis para ambas cohortes¹¹:

COMISI3N DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

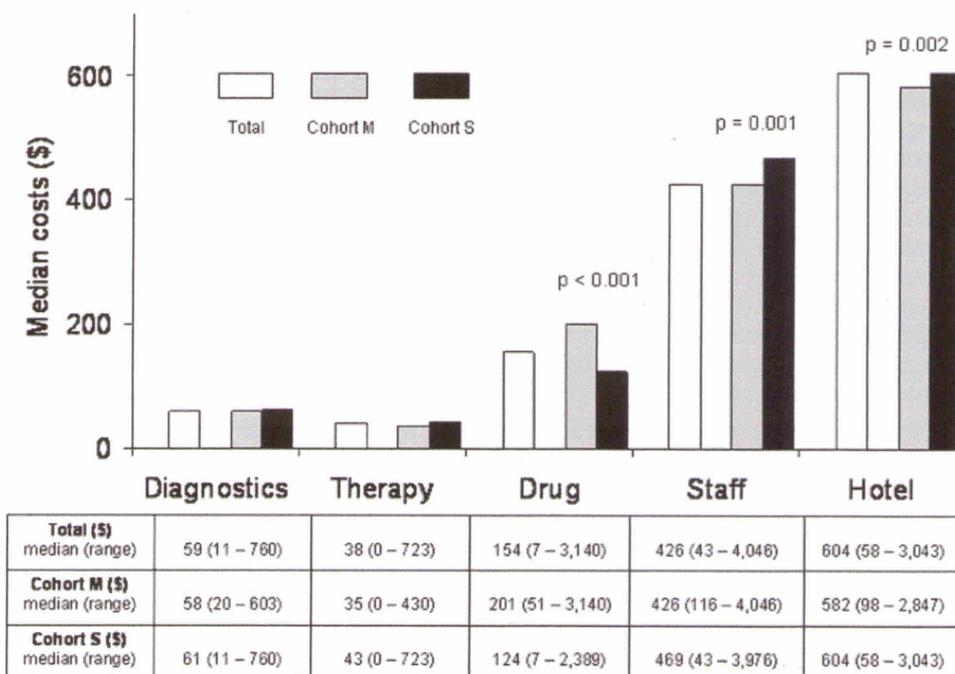


FIGURE 1. Median costs (in US dollars) of in-hospital treatment of CAP in a prospective cohort analysis. Costs were calculated for initial IV moxifloxacin therapy (cohort M) and compared to a nonstandardized therapy (cohort S). All comparisons were made with the Mann-Whitney *U* test, and exact levels of significance are given. Since bars indicate median values, statistically significant differences may occur in comparisons with identical median; therefore, values and range are also reported.

Utilizando los resultados del estudio MOTIV, se realizó un análisis de minimización de costes comparando la terapia combinada de levofloxacino y ceftriaxona con moxifloxacino en pacientes hospitalizados con NAC en Alemania. El uso de recursos fue similar en ambos casos si se excluye el coste de los medicamentos. El número medio de días de estancia hospitalaria fue comparable (11 días), así como los procedimientos diagnósticos y terapéuticos realizados. El coste medio por paciente fue de 2.190€ para el grupo de moxifloxacino y 2.619€ para la combinación (diferencia de -430€; IC 95% -138, -740€; $p < 0,05$). En este caso, el coste medio de la medicación fue significativamente menor en el grupo de moxifloxacino (diferencia de -470€ por paciente; IC 95% -522, -421€). Los autores concluyeron que el uso de moxifloxacino disminuye el coste de la terapia, reduciendo el coste por paciente¹².

Otro estudio investiga el impacto económico del fallo de tratamiento en pacientes hospitalizados con NAC. Los pacientes fueron tratados con moxifloxacino o una terapia antibiótica no estandarizada, considerándose cualquier cambio de tratamiento realizado a partir de las 72h como fallo. De los 1.236 pacientes incluidos, el 15,9% presentó fallo de tratamiento, lo que prolongó de forma significativa la estancia hospitalaria de $9,8 \pm 4,2$ a $15,4 \pm 7,3$ días ($p < 0,001$) e incrementó los costes directos (1.284€ vs 2.206€; $p < 0,001$). En el 48,2% que habían recibido moxifloxacino, el fallo se produjo en menor medida (10,9% vs 20,6%; $p < 0,001$). El riesgo de fallo fue menor con moxifloxacino respecto a la monoterapia con BL (OR 0,43; IC 0,27-0,68), y comparable a BL + macr3lido (OR 0,68; IC 0,38-1,21). Los autores concluyen que el tratamiento inicial con moxifloxacino o con la terapia combinada de BL y macr3lido es

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

una adecuada estrategia para evitar el fallo inicial y reducir así los costes asociados¹³.

El perfil farmacoeconómico de moxifloxacino en NAC está influenciado por el patógeno causal y los patrones de resistencia propios del entorno, de modo que sería aconsejable identificar los subgrupos de pacientes en los que la alternativa con moxifloxacino resulta coste-efectiva¹⁴.

Nivel y grado de la evidencia

- ✓ Fuentes de evidencia sobre tratamiento: MEDLINE.
- ✓ Estrategia de búsqueda: filtros metodológicos
 - Libre: moxifloxacino, pneumonia
 - Limits: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review.
- ✓ Nivel evidencia: I
- ✓ Grado de recomendación: A

Conclusiones

Moxifloxacino es una fluoroquinolona de 4ª generación y administración única diaria que mejora el perfil de sensibilidad de los principales patógenos relacionados principalmente con infecciones respiratorias, respecto a los otros representantes del grupo incluidos en el hospital (ciprofloxacino, levofloxacino). Los distintos ensayos y algunos meta-análisis lo sitúan como una buena alternativa a la terapia estándar basada en beta-lactámicos y macrólido.

Su perfil de seguridad es comparable y algunos estudios la consideran una opción coste-efectiva debido fundamentalmente a alcanzar su eficacia con mayor rapidez, lo que parece reducir algo la estancia hospitalaria. Además puede resultar una alternativa menos costosa, según la pauta de levofloxacino utilizada, en lo que a coste de adquisición se refiere y comparado con otros tratamientos estándar.

Por todo ello, consideramos que, al igual que las cefalosporinas, conviene tener un representante de todas las generaciones, sobre todo porque juegan un papel importante en caso de resistencias, por lo que **se recomienda la inclusión de moxifloxacino en la GFT del Hospital**. No obstante, convendría situarlo adecuadamente según los patrones de resistencia de nuestro Hospital, así como realizar un seguimiento del antibiótico.

Grado Recomendación del CIM: B

Se incluye en la GFT con recomendaciones específicas

BIBLIOGRAFIA

1. Actira®. BOT: Base de datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <http://www.portalfarma.com> (2011) (Ficha Técnica).
2. Mensa J y col. Guía terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Antares, 2011.
3. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. 2011.
4. Torres A, Garau J, Arvis P et al. Moxifloxacino monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: the MOTIV Study – A randomized clinical trial. Clin Infect Dis 2008;46:1499-1509.
5. Welte T, Petermann W, Schuermann D et al. Treatment with sequential intravenous or oral moxifloxacino was associated with faster clinical improvement than was standard therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia who received initial parenteral therapy. Clin Infect Dis 2005;41:1697-705.
6. Anzueto A, Niederman MS, Pearle J et al. Community-acquired pneumonia recovery in the elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacino therapy versus that of levofloxacino therapy. Clin Infect Dis 2006;42:73-81.
7. Finch R, Schuermann D, Collins O et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous and oral moxifloxacino compared with sequential iv and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

- | | |
|--|--|
| <p>Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:1746-54.</p> <p>8. Vardakas KZ, Siempos II, Grammatikos A et al. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. CMAJ 2008;179:1269-77.</p> <p>9. An MM, Zou Z, Shen H et al. Moxifloxacin monotherapy versus beta-lactam-based standard therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Antimicrob Agents 2010;36:58-65.</p> <p>10. Drummond MF, Becker DL, Hux M et al. An economic evaluation of sequential IV/po moxifloxacin therapy compared to IV/po co-amoxiclav with or without clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. Chest 2003;124:526-35.</p> <p>11. Bauer TT, Welte T, Emen C et al. Cost analyses of community-acquired pneumonia</p> | <p>from the hospital perspectiva. Chest 2005;128:2238-46.</p> <p>12. Lloyd A, Holman A, Evers T. A cost-minimisation analysis comparing moxifloxacin with levofloxacin plus ceftriaxone for the treatment of patients with community-acquired pneumonia in Germany: results from the MOTIV trial. Curr Med Res Opin 2008;1279-84.</p> <p>13. Ott SR, Hauptmeier BM, Ernen C et al. Treatment failure in pneumonia: impact of antibiotic treatment and cost analysis. Eur Respir 2011; sep 29 (abstract medline).</p> <p>14. Simoens S. Evidence for moxifloxacin in community-acquired pneumonia: the impact of pharmaco-economic considerations on guidelines. Curr Med Res Opin 2009;25:2447-57.</p> |
|--|--|

AUTORA: Dra. E. Romá Sánchez

TIEMPO: 16 h
Nº REGISTRO:10/11