



INFORME TÉCNICO DE EVALUACIÓN DE MOXIFLOXACINO INTRAVENOSO **COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA**

1. IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Actira® (Moxifloxacino).

Indicación clínica solicitada: Neumonía Adquirida en la Comunidad (CAP), Infecciones Complicadas de Piel y Partes Blandas (cSSSI), sepsis.

Autores: M^a Jose Muñoz García/ Eva M^a Martínez Bernabé. Servicio de Farmacia

Revisor: Angels García Flores.

Tipo de Informe: Original.

Conflicto de Intereses: Ninguno.

2. DATOS DE SOLICITUD

El fármaco ha sido solicitado por el Dr. xxx, del Servicio xxx.

Fecha de solicitud: 28/10/ 2011.

Fecha de elaboración: Abril 2012.

Consensuada con el resto del servicio.

Motivos e Indicaciones para las cuales se solicita:

Neumonía Adquirida en la Comunidad (CAP), Sepsis, Infecciones Complicadas de Piel y Partes Blandas (cSSSI).

Pacientes para los cuales se solicita el fármaco: Hospitalización, Urgencias y Hospitalización a domicilio.

Según el solicitante, los pacientes que se podrían beneficiar especialmente del tratamiento solicitado serian pacientes con: neumonia +/-sepsis y neumonia anaerobia (y alergia a amoxi-clavulanico).

3. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

Nombre comercial	Actira®
Nombre genérico	Moxifloxacino
Grupo terapéutico	Quinolonas antibacterianas, fluoroquinolonas ATC: J01MA14
Laboratorio	Bayer
Presentación	Vial 400 mg/250 ml solución para perfusión.
Vía administración	IV
Condiciones de dispensación	H
P.V.L + 4% I.VA	2,78 €/comp
	7,8 €/vial

4. AREA FARMACOLÓGICA

4.1 Mecanismo de acción: Moxifloxacino inhibe las topoisomerasas bacterianas tipo II (ADN girasa y topoisomerasa IV) necesarias para la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano PK/PD.

Las fluoroquinolonas presentan una actividad bactericida dependiente de la concentración. Los estudios de farmacodinamia de las fluoroquinolonas en modelos animales de infección y en ensayos clínicos en humanos indican que el principal determinante de eficacia es la relación AUC₂₄/CMI.

Sensibilidad microbiológica

Puntos de corte

Puntos de corte clínicos de CMI establecidos por EUCAST para moxifloxacino (a fecha de 31.01.2006)

Organismo	Sensible	Resistente
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus</i> Grupos A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>H. influenzae</i> y <i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Punto de corte no relacionado con la especie*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

*Los puntos de corte no relacionados con las especies se determinaron principalmente a partir de los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos y son independientes de las distribuciones de CMI de las especies en cuestión. Sólo se utilizan para especies sin punto de corte específico asignado y no se deben utilizar en especies para las que no se ha determinado todavía criterios de interpretación (anaerobios Gram negativos).

Especies habitualmente sensibles
<u>Microorganismos aerobios grampositivos</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * + <i>Streptococcus agalactiae</i> (Grupo B) <i>Streptococcus milleri</i> group* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> y <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Grupo A)
<u>Microorganismos aerobios gramnegativos</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<u>Microorganismos anaerobios</u> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Otros microorganismos</u> <i>Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Especies en las que la resistencia adquirida puede suponer un problema
<u>Microorganismos aerobios grampositivos</u> <i>Enterococcus faecalis</i> *
<u>Microorganismos aerobios gramnegativos</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Microorganismos anaerobios</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
Microorganismos intrínsecamente resistentes
<u>Microorganismos aerobios gramnegativos</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* La actividad se ha demostrado de forma satisfactoria en estudios clínicos. + <i>S. aureus</i> resistente a meticilina tiene una probabilidad de resistencia a las fluoroquinolonas elevada. Se ha notificado una tasa de resistencia de moxifloxacino > 50% para <i>S. aureus</i> resistente a meticilina. # Las cepas productoras de ESBL también suelen ser resistentes a fluoroquinolonas.

4.2 Indicaciones aprobadas.

Actira[®] está indicado para el tratamiento de:

- Neumonía adquirida en la comunidad (CAP)
- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (cSSSI)

Moxifloxacino sólo debe utilizarse cuando no se considera apropiado el uso de otros agentes antibacterianos que son comúnmente recomendados para el tratamiento inicial de estas infecciones.

4.3 Posología y forma de administración:

400 mg/24 h. El tratamiento intravenoso inicial puede continuarse con el tratamiento oral con comprimidos de 400 mg cuando esté indicado desde el punto de vista clínico.

En los estudios clínicos la mayoría de los pacientes cambiaron a tratamiento oral después de 4 días (CAP) o 6 días (cSSSI).

4.3.1 Forma de administración: perfusión intravenosa durante 60 minutos.

4.3.2. Duración del tratamiento: la duración total recomendada del tratamiento intravenoso y oral es de 7-14 días para CAP y 7-21 días para cSSSI

4.3.3. Dosificació en situacions especials:

Insuficiència renal: No precisen ajust de dosis en insuficiència renal de lleve a grave, ni hemodiàlisi i diàlisi peritoneal ambulatoria continuada.

Insuficiència hepàtica: No hay suficientes datos disponibles.

Otras poblaciones especiales: No precisa ajust de edat avançada ni en bajo peso..

Niños y adolescentes: Contraindicado en niños y adolescentes en fase de crecimiento..

Embarazo: No se ha evaluado la seguridad de moxifloxacino en el embarazo humano. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción. Debido al riesgo experimental de daño de las fluoroquinolonas en el cartílago de las articulaciones que soportan peso de animales inmaduros y las lesiones articulares reversibles descritas en niños recibiendo algunas fluoroquinolonas, moxifloxacino no debe utilizarse en mujeres embarazadas

Lactancia: No se dispone de datos en madres lactantes. Los datos preclínicos indican que pequeñas cantidades de moxifloxacino pasan a la leche materna. En ausencia de datos en humanos y debido al riesgo experimental del daño de las fluoroquinolonas en el cartílago de las articulaciones que soportan peso de animales inmaduros, la lactancia materna está contraindicada durante el tratamiento con moxifloxacino.

4.4. FARMACOCINÉTICA

Absorción y biodisponibilidad: Tras una dosis intravenosa única de 400 mg en perfusión de una hora, se alcanzan concentraciones máximas en plasma de aprox. 4,1 mg/l al final de la perfusión, aproximadamente un aumento del 26% en relación a la administración oral (3,1 mg/l).

El valor del AUC de alrededor de 39 mg·h/l tras administración intravenosa sólo es ligeramente superior al observado tras la administración oral (35 mg·h/l). Biodisponibilidad absoluta de alrededor del 91%.

Distribución: Se distribuye rápidamente a los espacios extravasculares. El volumen de distribución en estado estacionario (Vss) es de aproximadamente 2 l/kg. En experimentos in vitro y ex vivo, se observó una unión a proteínas de aproximadamente un 40-42% (principalmente a la albúmina sérica).

Metabolismo: Moxifloxacino experimenta una biotransformación en Fase II y es excretado por vía renal (aprox. un 40%) y biliar/ fecal (aprox. un 60%) como fármaco inalterado y en forma de sulfo-compuesto (M1) y glucurónido (M2). M1 y M2 son los únicos metabolitos relevantes en humanos y son inactivos.

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

Eliminación: T_{1/2} = 12 horas. Tras una perfusión intravenosa de 400 mg la recuperación del fármaco inalterado en la orina fue de aproximadamente un 22% y en las heces, aproximadamente un 26%. La recuperación de la dosis (fármaco inalterado y metabolitos) totalizó un 98% aproximadamente tras la administración intravenosa del fármaco. El aclaramiento renal fue de aprox. 24 - 53 ml/min, lo que indica una reabsorción tubular parcial del fármaco por los riñones.

4.5 Etiología y tratamiento antibiótico empírico para las indicaciones PAC y cSSSI

	Frequent	Menys frequent	Rara
Etiologia PAC	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia</i>	<i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella</i> Bacterias aerobias de la flora orofaríngea	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Estreptococo grupo A Enterobacterias <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , Altres
En color blau estan destacades les especies amb sensibilitat CIM90 <2mg/L. En color vermell, sensibilitat CIM90 ~ 4mg/L.			

Tractament antibiòtic empíric		
Grau clínic PAC	Tractament	Durada
Lleu que pot ser tractat en domicili	Levofloxací 500 mg/12-24h PO Moxifloxací 400mg/24h PO Amoxicilina 1g/8h o Cefditoren 400mg/12h + Azitromicina 500mg/d	5-7 dies
Moderada-greu que requereix ingrés hospitalari	Levofloxací 500mg/12-24h IV/PO Moxifloxací 400mg/24h IV/PO	7-10d

Tractament antibiòtic empíric		
Grau clínic PAC	Tractament	Durada
	Cefotaxima 1-2g/8h o Ceftriaxona 1g/12-24h o Amoxicilina/Clav 2-0,2g/6-8h o Ertapenem 1g/12-24h + Azitromicina 500 mg/d PO/IV (PO con Amoxi/Clav o Cefditoren)	
Greu que requereix ingrés en UCI	Cefotaxima 1-2g/8h o Ceftriaxona 1g/12-24h + Azitromicina 500 mg/d o Levofloxací 500mg/d IV	
Situacions especials	Sospita de <i>P. aeruginosa</i> : Meropenem o Doripenem 1g/6-8h Piperacilina/Tazobactam 4-0.5g/6-8h + Ciprofloxací 400mg/8-12h o Amikacina 15mg/kg/d	
	En pacients que han rep tractament antibiòtic, especialment si té MPOC greu (VEMS <30%), fibrosi quística, bronquiectàsies, SIDA avançat, desnutrició o neutropènia, o està en tractament amb corticoides amb dosi s altes.	

INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDO SUBCUTÁNEO			
Cínica	Microorganismo frecuente	Menos frecuente o raro	Tratamiento
Impétigo	<i>Staph. aureus</i> <i>Strep. Pyogenes</i>	<i>Bacillus cereus</i>	Cloxacilina o Clindamicina o Mupirocina
Foliculitis	<i>Staph. Aureus</i>	<i>Pseud. aeruginosa</i> <i>Candida albicans</i> <i>Malassezia furfur</i>	Mupirocina o Acido fusidico o Retapamulina
Forúnculo	<i>Staph. Aureus</i>		Cloxacilina o Clindamicina o Mupirocina
Intertrigo	<i>Candida</i> , <i>Malassezia</i> <i>Epidermophyton</i> <i>Trichophyton</i>	<i>Corynebacterium</i>	Imidazol tópic
Hidrosadenitis	<i>Staph. aureus</i> Flora orofaringe	Proteus E. coli Pseudomonas <i>Estrococos grupo anginosus</i>	
Paroniquia	<i>Staph aureus</i> <i>Candida albicans</i> Flora orofaringea	<i>Pseud aeruginosa</i> <i>Strept pyogenes</i> VHS Enterobacterias	Amoxi-Clav 875-125 mg/8h PO Clindamicina 300mg/8h PO Moxifloxacino 400 mg/d PO
Abcesos subcutàneos	<i>Staph aureus</i> Flora mixta aer-anaerobia	Otros	
Bursitis	<i>Staph aureus</i>	<i>Estreptococos A, C y G</i> Enterobacterias Otras bacterias	
Onicomicosis	Dermatofitos <i>Candida albicans</i>	Otros hongos	Terbinafina o Fluconazol o Itraconazol
Herida por punció planta pie	<i>Pseud aeruginosa</i>	<i>Staph aureus</i>	Ciprofloxacino PO Ceftazidima IV ± Amilka o Tobramicina Meropenem ± Amilka o Tobramicina Doripenem ± Amilka o Tobramicina
Celulitis (erisipela y linfangitis)	<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. Pyogenes</i>	<i>Estreptococos B, C y G</i> Erisipelothrix <i>Strept pneumoniae</i> <i>Haemoph influenzae</i> E. coli Aeromonas <i>Vibrio vulnificus</i> Otros	Celulitis sin enfermedad subyacente: <u>Tto domiciliario:</u> Amoxi/Clav 875/125mg/8h PO Cefditoren 400mg/12h PO Moxifloxacino 400mg/d PO Clindamicina 300mg/8h PO <u>Tto. Hospitalario:</u> Amoxi/Clav 1-2/0,2g/6h IV Cloxacilina 1-2g/4h IV Clindamicina 600mg/8h IV <u>En alergias a betalact. o SARM (>10%):</u> Linezolid 600mg/12h PO Daptomicina 6mg/kg/d IV
Celulitis, fascitis y micositis necrosante	Flora mixta aer-anaerobia <i>Streptococo grupo A</i> <i>Clostridium perfringens</i>	<i>Staph aureus</i> <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Vibrio vulnificus</i> Otras bacterias Hongos	Piperacilina-Tazobactam ± Linezolid Meropenem ± Linezolid Clindamicina Daptomicina
Piomiositis	<i>Staph aureus</i>	<i>Strep pyogenes</i> <i>Estreptococos A, B, C y G</i>	

INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDO SUBCUTÁNEO			
Cínica	Microorganismo frecuente	Menos frecuente o raro	Tratamiento
		Enterobacterias Clostridium M. tuberculosis Candida	
Celulitis en herida por mordedura:	De animal	Flora mixta aer-anaerobia de la orofaringe Staph aureus Pasteurella multocida	Amoxi/Clav 1-2g/0,2g/6h IV Ertapenem 1-2g/d IV Moxifloxacin 400 mg/d PO/IV Cefotaxima 1-2g/8h ± Clindamicina 600mg/8h IV Ceftriaxona 1-2g/24h/ ± Clindamicina 600mg/8h IV
	Humana	Flora mixta aer-anaerobia de la orofaringe Staph aureus Eikenella	
Estima gangrenoso	P. aeruginosa	Aeromonas, S. maltophilia Staph aureus, Zigomicetos Aspergillus, Fusarium	

4.6 Espectro antimicrobiano de quinolonas para las indicaciones valoradas

	Microorganismos	Ciprofloxacino	Levofloxacino	Moxifloxacino
Cocos G ⁺	Streptococcus grupo viridans	2	2	0,25
	S. pyogenes	1	1	0,25
	S. pneumoniae	2	1	0,25
	S. agalactiae	1	1	0,25
	Staph aureus	0,5	0,5	0,12
	Staph epidermidis	0,5	0,5	0,12
	Staph saprophyticus	0,5	0,5	0,12
	Enterococcus faecalis	2	2	2
Cocos G ⁻	Neisseria meningitidis	<0,01	0,01	0,03
Bacilos G ⁺	Clostridium	8	8	0,5
Bacilos G ⁻	E. coli	0,06	0,06	0,12
	Proteus	0,06	0,25	0,25
	Pseudomonas aeruginosa	0,5	2	4
	Enterobacter	0,03	0,12	0,25
	Haemophilus influenzae	0,06	0,12	0,06
	Eikenella	0,015	0,03	---
	Legionella	0,06	0,06	0,06
Atípicas	Mycoplasma pneumoniae	2	0,5	0,12
	Chlamydia trachomatis	1	1	0,12
Otras	Micobacterium tuberculosis	1	1	0,25

CIM de sepas sensibles sin mecanismos de Resistencia añadidos

5. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD

5.1 Ensayos clínicos disponibles para las indicaciones clínicas evaluadas

Informe EPAR de la EMEA: no disponible

Informe CEDER de la FDA: no disponible

Ensayos para la evaluación de CAP

1. Ensayo clínico pivotal: estudio CAPRIE ¹, estudio MOTIV ² y estudio TARGET ³.
2. Ensayo clínico randomizado, abierto, multicéntrico y prospectivo: estudio Welte ⁴

En todos estos estudios los pacientes tuvieron ingreso hospitalario y comenzaron su tratamiento para CAP con antibiótico IV, a juicio del médico fue pasado a terapia oral. En ningún caso hubo ingreso y seguimiento de paciente en UCI (criterio de exclusión).

Ensayos para la evaluación de cSSSI:

1. Ensayos clínicos pivotaes: estudio Giordano ⁵ y estudio Vick-Fragoso ⁶
2. Ensayo clínico randomizado, doble ciego, multicéntrico y prospectivo: estudio Gyssens ⁷

En todos estos estudios los pacientes tuvieron infección en tejido \pm profundo \pm desbridamiento quirúrgico con ingreso hospitalario; comenzaron su tratamiento para cSSSI con antibiótico IV que, a juicio del médico, fue pasado a terapia oral.

Ensayos clínicos para la valoración de CAP y sus resultados:

Estudio	Diseño	Población	Ramas de estudio	nº pacientes ITT/PP	Endpoint principal	Endpoint 2º año						
CAPRIE	MC, Rand, DB, DD, PG	>65 años, CAP, US	MXF 400mg/d IV/PO 7-14d vs LF 500mg/d IV/PO 7-14d	401/281	Respuesta clínica en visita de curación (5-21d tras fin tto)	Mejoría clínica en visita de cambio de vía (3-5d desde inicio tto)	Erradicación bacteriológica en visita curación (5-21d tras fin tto)					
MOTIV	MC, Rand, DB, PG	≥18años, CAP III-V, MN	MXF 400mg/d IV/PO 7-14d vs CTX 2g/24h + LF 500mg/12h IV/PO 7-14d	738/569	Respuesta clínica en visita de curación (4-14d tras fin tto)	Mejoría clínica en visita de cambio de vía (3-5d desde inicio tto)	Erradicación bacteriológica en visita curación (4-14d tras fin tto)	Mejoría clínica en visita seguimiento tardío (21-28d tras fin tto)	Mortalidad (72h post-inicio tto-30d post-final tto)			
TARGET	MC, Rand, open, PG	≥18años, CAP III-V, MN	MXF 400mg/d IV/PO 7-14d vs Amc/Cla 1,2g-625mg/8h IV/PO ± Clar 500mg/12h IV/PO 7-14d	628/538	Respuesta clínica en visita de curación (4-14d tras fin tto)	Mejoría clínica en visita de cambio de vía (5-7d desde inicio tto)	Erradicación bacteriológica en visita curación (4-14d tras fin tto)	Mejoría clínica en visita seguimiento tardío (21-28d tras fin tto)	Respuesta bacteriología visita cambio vía (5-7d desde inicio tto)	Duración tto IV	Duración estancia hospitalaria	
Welte	MC, Rand, open, PG	≥18años, CAP III-V, MN	MXF 400mg/d IV/PO 7-14d vs CTX 2g/24h + ERY 1g/6-8h IV 7-14d	397/317	Respuesta clínica en visita de curación (5-20d tras fin tto)	Mejoría clínica en visita de cambio de vía (3-5d desde inicio tto)	Erradicación bacteriológica en visita curación (5-20d tras fin tto)	Mejoría clínica en visita final tto (7-14d tras fin tto)				

ITT: pacientes por intención de tratar; PP: pacientes por protocolo; MC: multicéntrico; Rand: randomizado; DB: doble ciego; DD: double dummy; PG: parallel group; MN: multinacional; US: United States; MXF: Moxifloxacino; LF: Levofloxacino; CTX: Ceftriaxona; ERY: Eritromicina; Amc/Cla: Amoxicilina/Clavulánico; Clar: Claritromicina;

Resultados	Respuesta clínica en visita de curación	Mejoría clínica en visita de cambio de vía	Erradicación bacteriológica en visita curación	Mejoría clínica en visita seguimiento tardío	Duración media tto IV	Duración estancia hospitalaria	Mortalidad
CAPRIE 401/281	92,9% 87,9% -1,9 – 11,9 (IC95% p=0,2)	97,9% 90,0% 1,7 – 14,1 (IC95% p=0,01)	81,0% 76,7% -0,22 – 0,31 (IC95% p=0,98)		3,7 ± 2,0 d 3,8 ± 2,2 d	7,5 ± 4,2 d 7,5 ± 4,6 d	
MOTIV 738/569	86,9% 89,9% -8,1 – 2,2 (IC95% p=??)	91,8% 93,5% -5,8 – 2,8 (IC95% p=??)	83,3% 85,1% -15,4 – 11,8 (IC95% p=??)	96,0% 97,2% -2,8 – 1,1 (IC95% p=??)	5 d 6 d		4,9% 3,3%
TARGET 628/538	93,4% 85,4% 2,91 – 13,19 (IC95% p=0,004)	2 días 3 días p<0,025	93,7% 81,7% 1,21 – 22,91 (IC95% p<0,004)	83,7% 74,3% 2,60 – 16,27 (IC95% p=?)	4,02 ± 1,78 d ^{ITT} 4,81 ± 2,07 d ^{ITT}	9,49 ± 7,29 d 10,41 ± 7,49 d	
Welte 397/317	85,7% 86,5% -7,92 – 7,09 IC95% p=?	3,0 días 4,0 días p<0,019	—	87,6% 88,5% -6,26 – 7,72 IC95% p=?	5,7 d —	9,8 d 11,1 d p<0,001	2,9% 5,3%

Ensayos clínicos para la valoración de cSSSI y sus resultados:

Estudio	Diseño	Población	Ramas de estudio	n° pacientes ITT/PP	Endpoint principal	Endpoint 2 ^{ario}			
Giordano Fase III	MC, Rand, DB, DD, PG	≥18años, MN, cSSSI<21d	MXF 400mg/d IV/PO 7-14d vs PPT 3:0,3g/6h IV → Amocla 800:125mg/12h PO 7-14d	617/367	Respuesta clínica en visita de curación (12-42d tras fin tto)	Respuesta clínica en visita cambio via tto (3-5d tras inicio tto)	Respuesta clínica en visita final tto	Erradicación bacteriológica en visita de curación (12-42d tras fin tto)	Duración tto IV
Vick-Fragoso Fase III	MC, Rand, open, PG	≥18años, MN, cSSSI<21d	MXF 400mg/d IV/PO 7-21d vs Amocla 1g:200mg/8h IV → 500:125mg/8h PO 7-21d	804/339	Respuesta clínica en visita de curación (14-28d tras fin tto)	Respuesta clínica en visita cambio via tto (1-3d tras inicio tto)	Respuesta clínica en visita final tto	Erradicación bacteriológica en visita de curación (14-28d tras fin tto)	Duración tto IV
Gyssens	MC, Rand, DB, DD, PG	≥18años, MN, cSSSI<21d	MXF 400mg/d IV/PO 7-21d vs PPT 4:0,5g/8h IV → Amocla 875:125mg/12h PO 7-21d	834/668	Respuesta clínica en visita de curación (14-28d tras fin tto)	Respuesta bacteriológica en visita final tto (7-21d tras inicio tto)	Respuesta bacteriológica en visita de curación (14-28d tras fin tto)		

ITT: pacientes por intención de tratar; PP: pacientes por protocolo; MC: multicéntrico; Rand: randomizado; DB: doble ciego; DD: doble dummy; PG: parallel group; MN: multinacional; US: United States; MXF: Moxifloxacino; LF: Levofloxacino; CTX: Ceftriaxona; PPT: Piperazilina/Tazobactamromicina; Amocla: Amoxicilina/Clavulanico; Clar: Claritromicina;

Resultados	Respuesta clínica en visita de curación	Cura abscesos	Cura fascitis necrotizante	Cura de infección en herida quirúrgica	Cura de infección de pie diabético	Cura de infección de úlcera isquémica	Cura erisipela complicada	Cura de infección por lesión traumática	Cura celulitis complicada	Duración media tto IV
Giordano Fase III	79% 82% -12,04 – 3,29 IC95%	79% 93% p=0,04	— —	92% 100%	68% 61%	77% 60%	— 100%	92% 77%	84% 88%	6 6
Vick-Fragoso Fase III	80,6% 84,5% > -10% IC95%	93,9% 88,2% -2,4 – 13,8 IC95%	50,0% 53,8% -39,2 – 31,6 IC95%	88,9% 92,3% -29,9 – 23,1 IC95%	51,0% 66,7% -34,0 – 2,7 IC95%	33,3% 100% -100 – (-25,3) IC95%	90,1% 94,7% -12,0 – 2,8 IC95%	81,0% 84,2% -27,3 – 20,8 IC95%	88,9% 88,2% -26,2 – 27,6 IC95%	6,2 ± 4,1d 6,6 ± 3,9%
Gyssens	88,6% 89,6% -5,3 – 3,9 IC95%	46,3% 49,8%	— —	— —	30,5% 31,3%	6,1% 3,6%	— —	17,2% 15,3%	— —	— —

5.2 Análisis de la evidencia disponible

Valoración de evidencia en efectividad y seguridad en NAC

La eficacia de moxifloxacino en NAC ha sido puesta de manifiesto en diversos ensayos clínicos comparativos aleatorizados de diseño adecuado¹⁻⁴:

- En el ensayo CAPRIE se evaluaron 281 pacientes ancianos hospitalizados con una tasa de curación clínica del 92,9% en rama Moxifloxacino (MXF) frente al 87,9% del control con Levofloxacino (LV), ambos en tratamiento con terapia secuencial. El éxito bacteriológico se obtuvo en el 81,0% de los pacientes tratados con MXF frente al 76,7% de la rama LV. Concluyen con una demostrada equivalencia terapéutica valoradas en curación clínica y erradicación bacteriológica similares. El tratamiento con MXF produjo una mejoría clínica y/o resolución de la neumonía significativamente más rápida, sin diferencias en la duración de hospitalización ni en la duración del tratamiento parenteral.

La tasa de acontecimientos adversos fue significativamente mayor en la rama MXF. Los acontecimientos adversos graves y fatales fueron similares en ambos grupos.

- En el ensayo MOTIV se demostró la no inferioridad de MXF en terapia secuencial frente a ceftriaxona (CTX) IV conjuntamente con LV en terapia secuencial en pacientes adultos y hospitalizados por NAC. Para la evaluación de la eficacia se valoraron 569 pacientes, obteniéndose una tasa de curación clínica del 86,9% para MXF y del 89,9%, para CTX + LV. El éxito bacteriológico se alcanzó en el 83,3% y 85,1%, respectivamente. Los autores concluyeron que la monoterapia secuencial con MXF no era inferior al tratamiento combinado.

No hubo diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos o mortalidad.

- En el ensayo TARGET en pacientes adultos, se demostró la no inferioridad de MXF en terapia secuencial frente a Amoxicilina/Clavulánico (Amo/Cla) en terapia secuencial \pm Claritromicina en terapia secuencial, añadida a juicio del clínico ante la sospecha de infección mixta con flora atípica. Para la evaluación de la eficacia se valoraron 538 pacientes, obteniéndose una tasa de curación clínica del 93,4% para MXF y del 85,4%, para el control, con significación estadística. El éxito bacteriológico se alcanzó en el 93,7% y 81,7%, respectivamente, con significación. Hubo una mayor rapidez en alcanzar la curación en la rama de MXF con significación estadística y la cantidad de días para resolución de fiebre fue significativamente menor en el grupo de MXF. Los autores concluyeron que la monoterapia secuencial con MXF no era inferior al tratamiento combinado.

No hubo diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos o mortalidad. No hubo casos de torsada de pointes.

- En el ensayo Welte en pacientes adultos, se demostró la no inferioridad de MXF en terapia secuencial frente a CTX IV \pm Eritromicina (ERY) en terapia IV. Para la evaluación de la eficacia se valoraron 317 pacientes, obteniéndose una tasa de curación clínica del 85,7% para MXF y del 86,5%, para el control, sin significación estadística. Hubo una mejoría clínica más rápida en el grupo MXF, con significación estadística. La estancia hospitalaria es significativamente más corta, en 1,3 días. Concluyen afirmando que hay una equivalencia clínica entre las terapias estudiadas y el beneficio adicional de la mejoría de los síntomas de CAP en menor tiempo con el tratamiento de MXF.

Valoración de la evidencia en efectividad y seguridad en cSSSI

La eficacia de MXF en cSSSI ha sido puesta de manifiesto en diversos ensayos clínicos comparativos aleatorizados de diseño adecuado⁵⁻⁷:

- En el ensayo en fase III doble ciego de Giordano, se evaluaron 367 pacientes adultos. Compara MXF en terapia secuencial con Piperacilina/Tazobactam (PPT) IV en terapia secuencial con Amo/Cla oral. La curación de la infección muestra datos comparables en ambos brazos: 79% con MXF frente a 82% del control, sin significación. Los datos de erradicación bacteriana en la visita de cura fueron similares en la mayoría de tipos de infección y significativa mayor en el caso de abscesos. Concluye afirmando que MXF es una opción razonable para el tratamiento de cSSSI.

Ambos tratamientos mostraron unos excelentes perfiles de tolerabilidad y seguridad. Náuseas y diarrea fueron los efectos adversos más habituales.

- En el ensayo en fase III abierto Vick-Fragoso se evaluaron 367 pacientes adultos que compara el tratamiento de MXF con AmoCla, ambos en terapia secuencial. Los pacientes presentaban daño en tejido

profundo \pm necesidad de desbridamiento quirúrgico \pm diabetes mellitus. En la valoración de cura, MXF fue clínicamente no inferior a AmoCla. La respuesta bacteriológica no muestra diferencias significativas, por lo que el autor concluye con que ambas son efectivas para la erradicación de la mayoría de la flora aerobia patógena encontrada en el estudio.

En cuanto a la valoración de seguridad, ambos fueron bien tolerados. La diarrea y el dolor de cabeza fueron los efectos adversos más frecuentes en el estudio.

- En el estudio doble ciego de Gyssens, se evaluaron 668 pacientes adultos con cSSSI y necesidad de desbridamiento quirúrgico \pm drenaje. El MXF en terapia secuencial fue comparado con PPT IV en terapia secuencial con AmoCla PO. El ensayo evidenció la no inferioridad de MXF frente al control, con una respuesta de curación del 88,6% con MXF frente a 89,6% del control, sin significación estadística. Concluyen con la no inferioridad clínica ni bacteriología frente al tratamiento estandar de amplio espectro, incluso en infecciones polimicrobianas.

Los datos de seguridad y tolerancia son similares en ambos grupos.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1 Reacciones adversas.

- **Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).**
- **Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).**
- **Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).**

Con excepción de la diarrea y las náuseas, todas las demás reacciones adversas se observaron con una frecuencia inferior al 3%.

Los siguientes efectos adversos son más frecuentes en el subgrupo de pacientes con el tratamiento i.v. con o sin tratamiento oral secuencial:

Frecuente: Aumento de la gamma-glutamyltransferasa

Poco frecuente: Taquiarritmias ventriculares, hipotensión, edema, colitis asociada a antibióticos (incl. colitis pseudomembranosa, en casos muy raros asociada a complicaciones que ponen en peligro la vida, convulsiones incluidas del tipo gran mal, alucinaciones, trastornos renales (incl. aumento de BUN y creatinina), insuficiencia renal.

Después del tratamiento con otras fluoroquinolonas se han comunicado casos muy raros de los siguientes efectos adversos que también podrían aparecer durante el tratamiento con moxifloxacino: hipernatremia, hipercalcemia, anemia hemolítica, rabdomiólisis, reacciones de fotosensibilidad, neuropatía periférica.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy raras $\leq 1/10.000$
Infecciones e infestaciones	Sobreinfecciones debidas a bacterias resistentes u hongos, como la candidiasis oral y vaginal			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Leucopenia(s) Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia Eosinofilia hemática Prolongación del tiempo de protrombina/ aumento del INR		Aumento del valor de protrombina / disminución del INR Agranulocitosis

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras ≤ 1/10.000
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica (ver sección 4.4)	Anafilaxia, incluyendo de forma muy rara un shock que ponga en peligro la vida (ver sección 4.4) Edema alérgico / angioedema (incluyendo el edema laríngeo, que puede poner en peligro la vida, ver sección 4.4)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperlipidemia	Hiperglucemia Hiperuricemia	
Trastornos psiquiátricos		Reacciones de ansiedad Hiperactividad psicomotora/agitación	Labilidad emocional Depresión (en casos muy raros puede conducir a conductas autolesivas, como ideas/pensamientos suicidas, o intentos de suicidio, ver sección 4.4) Alucinaciones	Despersonalización Reacciones psicóticas (que puede conducir a conductas autolesivas, como ideas/pensamientos suicidas, o intentos de suicidio, ver sección 4.4)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareos	Parestesia y disestesia Alteraciones del gusto (incluyendo ageusia en casos muy raros) Confusión y desorientación Alteraciones del sueño (predominantemente insomnio) Temblores Vértigo Somnolencia	Hipoestesia Alteraciones del olfato (incluyendo anosmia) Alteración en los sueños Alteración de la coordinación (incluyendo trastornos en la forma de andar, especialmente debidos a mareo o vértigo) Convulsiones incluyendo gran mal (ver sección 4.4) Trastornos en la concentración Alteración del habla Amnesia	Hiperestesia
Trastornos oculares		Alteraciones visuales como diplopía y visión borrosa (especialmente en el curso de reacciones del SNC; ver sección 4.4)		Pérdida transitoria de la visión (especialmente en el curso de reacciones del SNC, ver secciones 4.4 y 4.7)
Trastornos del oído y laberinto			Acúfenos Deficiencias auditivas incl. sordera (normalmente reversible)	
Trastornos	Prolongación de	Prolongación de QT	Taquiarritmias	Arritmias

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras ≤ 1/10.000
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de la inyección / perfusión	Malestar (principalmente astenia o fatiga) Patologías dolorosas (incl. dolor de espalda, tórax, pelvis y extremidades) Sudoración (Trombo)flebitis en lugar de inyección	Edema	

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras ≤ 1/10.000
cardíacos	QT en pacientes con hipopotasemia (ver secciones 4.3 y 4.4)	(ver sección 4.4) Palpitaciones Taquicardia Fibrilación auricular Angina de pecho	ventriculares Síncope (p.ej. pérdida de conciencia aguda y de breve duración)	inespecíficas Torsade de pointes (ver sección 4.4) Parada cardíaca (ver sección 4.4)
Alteraciones vasculares		Vasodilatación	Hipertensión Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea (incluyendo las alteraciones asmáticas)		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos Dolor gastrointestinal y abdominal Diarrea	Anorexia Estreñimiento Dispepsia Flatulencia Gastritis Aumento de amilasa	Disfagia Estomatitis Colitis asociada a antibióticos (incl. colitis pseudomembranosa, en casos muy raros asociada a complicaciones que ponen en peligro la vida, ver sección 4.4)	
Trastornos hepato biliares	Aumento de transaminasas	Alteración hepática (incluido aumento de LDH) Aumento de bilirrubina Aumento de gamma-glutamil-transferasa Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Ictericia Hepatitis (principalmente colestática)	Hepatitis fulminante con posible insuficiencia hepática que pone en peligro la vida (incluyendo casos mortales, ver sección 4.4.)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Exantema Urticaria Piel seca		Reacciones cutáneas bullosas del tipo del síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (con posible peligro para la vida, ver sección 4.4)
Trastornos músculo-esqueléticos y de tejido conjuntivo		Artralgia Mialgia	Tendinitis (ver sección 4.4) Calambres musculares Espasmos musculares Debilidad muscular	Rotura tendinosa (ver sección 4.4) Artritis Rigidez muscular Exacerbación de los síntomas de la miastenia gravis (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios		Deshidratación	Insuficiencia renal (incluido el aumento del BUN y la creatinina) Insuficiencia renal (ver sección 4.4)	

6.2 Interacciones.

Interacción con medicamentos

No puede excluirse que se produzca un efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT entre moxifloxacino y otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QTc. Esto puede suponer un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo torsade de pointes. Por lo tanto, la coadministración de moxifloxacino con alguno de los siguientes medicamentos está contraindicada:

- antiarrítmicos de la clase IA (p. ej., quinidina, hidroquinidina, disopiramida)

- antiarrítmicos de la clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- antipsicóticos (p. ej. fenotiacinas, pimocida, sertindol, haloperidol, sultoprida)
- antidepresivos tricíclicos
- determinados agentes antimicrobianos (esparfloxacino, eritromicina IV, pentamidina, antipalúdicos en especial halofantrina)
- determinados antihistamínicos (terfenadina, astemizol, mizolastina)
- fármacos de otros tipos (cisaprida, vincamina IV, bepridil, difemanilo).

Después de dosis repetidas en voluntarios sanos, moxifloxacino aumentó la C_{max} de la digoxina en aproximadamente un 30%, sin afectar el AUC ni los niveles basales. No se requieren precauciones especiales para el uso simultáneo con digoxina.

En estudios con voluntarios diabéticos, la administración concomitante de moxifloxacino oral con glibenclamida dio lugar a una disminución de aproximadamente un 21% de las concentraciones plasmáticas máximas de glibenclamida. Teóricamente, la combinación de glibenclamida y moxifloxacino podría producir hiperglucemia leve y transitoria. No obstante, los cambios farmacocinéticos observados con la glibenclamida no dieron lugar a alteraciones en los parámetros farmacodinámicos (glucosa en sangre, insulina). Por consiguiente, no se observó ninguna interacción clínicamente relevante entre el moxifloxacino y la glibenclamida.

Cambios en el INR

En pacientes tratados con agentes antibacterianos, especialmente fluoroquinolonas, macrólidos, tetraciclinas, cotrimoxazol y algunas cefalosporinas, se han descrito numerosos casos que demuestran un aumento de la actividad anticoagulante oral. Entre los factores de riesgo se incluyen las condiciones infecciosas e inflamatorias, la edad y el estado general del paciente. En estas circunstancias resulta difícil determinar en qué medida la alteración del INR (relación internacional normalizada) está causada por la enfermedad infecciosa o por el tratamiento. Una medida de precaución podría ser una monitorización más frecuente de la INR. Si es preciso, se ajustará la dosis del anticoagulante oral.

Estudios clínicos han demostrado que no se producen interacciones con la administración concomitante entre moxifloxacino y: ranitidina, probenecid, anticonceptivos orales, suplementos del calcio, morfina administrada por vía parenteral, teofilina, ciclosporina o itraconazol.

Estudios in vitro con enzimas citocromo P-450 humanos avalan estos hallazgos. Considerando estos resultados, la interacción metabólica vía enzimas citocromo P-450 es poco probable.

Interacción con alimentos

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

6.3 Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al moxifloxacino, a otras quinolonas o a alguno de los excipientes.
- Embarazo y lactancia.
- Niños y adolescentes en fase de crecimiento.
- Pacientes con historia de trastornos en los tendones asociados al tratamiento con quinolonas.

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

- Prolongación de QT congénita o adquirida y documentada
- Alteraciones electrolíticas, particularmente en hipopotasemia no corregida
- Bradicardia clínicamente relevante
- Insuficiencia cardíaca clínicamente relevante con reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda
- Historial previo de arritmias sintomáticas

Moxifloxacino no debe administrarse a la vez con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

Debido a que los datos clínicos son limitados, moxifloxacino también está contraindicado en pacientes con alteración de la función hepática (Child Pugh C) y en pacientes con un aumento de transaminasas 5 veces por encima del límite superior de la normalidad.

6.4 Precauciones de uso.

Prolongación del intervalo QTc y condiciones clínicas potencialmente relacionadas con la prolongación del intervalo QTc

Se ha demostrado que moxifloxacino produce una prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma de algunos pacientes. La magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar con un incremento de las concentraciones plasmáticas debido a una perfusión intravenosa rápida. Por ello, la duración de la perfusión no debe ser inferior a los 60 minutos recomendados y no debe excederse la dosis intravenosa de 400 mg una vez al día.

El tratamiento con moxifloxacino debe interrumpirse, en el caso de aparición de signos o síntomas que puedan asociarse con una arritmia cardíaca durante el tratamiento, con o sin hallazgos del ECG.

Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en:

- Pacientes con cualquier condición que predisponga a arritmias cardíacas (por ejemplo, isquemia aguda de miocardio) ya que puede conllevar un aumento del riesgo de desarrollar arritmias ventriculares (incluyendo torsade de pointes) y parada cardíaca.
- Pacientes que toman medicación que puede reducir los niveles de potasio.
- Pacientes que toman medicación asociada con bradicardia clínicamente significativa.
- Mujeres y los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc como moxifloxacino y por ello, es necesaria una precaución especial.

Hipersensibilidad / reacciones alérgicas: Se han descrito reacciones alérgicas y de hipersensibilidad, tras la primera administración de fluoroquinolonas, moxifloxacino incluido. Las reacciones anafilácticas pueden evolucionar a un shock que ponga en peligro la vida, incluso tras la primera administración. En estos casos se debe interrumpir la administración de moxifloxacino e instaurar un tratamiento adecuado

Trastornos hepáticos grave: Se han notificado casos de hepatitis fulminante con posibilidad de conducir a una insuficiencia hepática (incluyendo casos mortales). Se debe advertir a los pacientes que consulten con su médico antes de continuar con el tratamiento, si aparecen signos o síntomas de hepatitis fulminante, como una rápida aparición de astenia asociada con ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática.

En caso de aparición de indicios de alteración hepática, deben realizarse pruebas/investigaciones de la función hepática.

Reacciones cutáneas bullosas graves: Se han notificado casos de reacciones cutáneas bullosas, como el síndrome de Stevens- Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica. Si se producen reacciones cutáneas o de mucosas, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan inmediatamente en contacto con su médico antes de continuar el tratamiento.

Pacientes predispuestos a convulsiones: Deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos del SNC o en presencia de otros factores de riesgo que puedan predisponer a sufrir convulsiones o reducir el umbral de las mismas. En el caso de convulsiones, se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino e instaurar las medidas adecuadas.

Neuropatía periférica: Se han notificado casos de polineuropatía sensitiva o sensitivo-motora resultando en parestesias, hipoestusias, disestesias o debilidad en pacientes que recibían quinolonas. Se debe aconsejar a los pacientes de que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía tales como dolor, quemazón, hormiguelo, entumecimiento o debilidad.

Reacciones psiquiátricas: Pueden producirse reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de quinolonas, incluyendo moxifloxacino. En casos muy raros, las reacciones psicóticas y la depresión han evolucionado a pensamientos suicidas y conductas autolesivas como intentos de suicidio. En el caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino e instaurar las

medidas adecuadas. Se recomienda precaución si moxifloxacino es utilizado en pacientes psicóticos o en pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica.

Diarrea asociada al uso de antibióticos incluido colitis: Se ha notificado casos de diarrea asociada al uso de antibióticos (DAA) y colitis asociada al uso de antibióticos (CAA), incluyendo colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a *Clostridium difficile*, en asociación con el uso de antibióticos de amplio espectro moxifloxacino incluido ; y pueden variar en gravedad de diarrea leve a colitis mortal. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea intensa durante o después del uso de moxifloxacino. Si se sospecha o confirma DAA o CAA, se debe interrumpir el tratamiento con agentes antibacterianos, incluyendo moxifloxacino y se deben iniciar medidas terapéuticas adecuadas inmediatamente. Además se deben iniciar medidas de control de infecciones adecuadas para reducir el riesgo de transmisiones. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en pacientes que desarrollan diarreas graves.

Pacientes con miastenia gravis: Los pacientes con miastenia gravis deben usar moxifloxacino con precaución ya que los síntomas pueden exacerbarse.

Inflamación de tendones, rotura de tendones: El tratamiento con quinolonas, moxifloxacino incluido, puede producir la inflamación y rotura de tendones, particularmente en pacientes de edad avanzada y en los tratados concomitantemente con corticoesteroides. Al primer signo de dolor o inflamación, los pacientes deben interrumpir el tratamiento con moxifloxacino, guardar reposo de la(s) extremidad(es) afectada(s) y consultar inmediatamente con su médico para iniciar el tratamiento adecuado del tendón afectado (por ejemplo, inmovilización). La inflamación y la rotura de los tendones pueden producirse incluso hasta varios meses después de haber interrumpido el tratamiento con quinolonas incluyendo moxifloxacino.

Pacientes con insuficiencia renal: Los pacientes de edad avanzada con alteración renal deben usar moxifloxacino con precaución si son incapaces de mantener una ingesta de líquidos adecuada, porque la deshidratación puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.

Alteraciones visuales: Si la visión aparece alterada o se experimenta cualquier efecto en los ojos debe consultarse a un oftalmólogo inmediatamente.

Prevención de las reacciones de fotosensibilidad: Las quinolonas pueden causar reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. Sin embargo, en algunos estudios se ha demostrado que moxifloxacino tiene un riesgo menor para inducir fotosensibilidad. No obstante, se debe advertir a los pacientes para que eviten la exposición a radiaciones UV o a la luz solar intensa y/o de manera prolongada durante el tratamiento.

Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: Los pacientes con historia familiar o con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son propensos a sufrir reacciones hemolíticas al ser tratados con quinolonas. Por tanto, moxifloxacino debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Pacientes con infecciones complicadas de piel y estructuras dérmicas especiales: No se ha establecido la eficacia clínica del moxifloxacino en el tratamiento de quemaduras graves, fascitis e infecciones del pie diabético con osteomielitis.

Pacientes con dietas pobres en sodio: Este medicamento contiene aproximadamente 34 mmol (787 mg) de sodio por dosis. Lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Interferencias con pruebas biológicas: La terapia con moxifloxacino puede interferir con el cultivo de *Mycobacterium* spp. por supresión del crecimiento micobacteriano produciendo resultados falsos negativos.

Pacientes con infección por SARM: Moxifloxacino no está recomendado para el tratamiento de las infecciones por SARM. En caso de sospecha o confirmación de infección debido al SARM, se debe iniciar el tratamiento con un agente antibacteriano adecuado

Población pediátrica: Debido a los efectos adversos en el cartílago en animales inmaduros el uso demoxifloxacino en niños y adolescentes menores de 18 años está contraindicado.

7. EVALUACIÓN ECONÓMICA

Evaluación económica para CAP: Moxifloxacino en terapia secuencial vs medicación de controles de los estudios CAPRIE, MOTIV, TARGET y Welte.

Propuesta de tratamiento para 14 días: 4 días IV + 10 días PO			
Terapia oral: 6 días PO en hospital + 4 días PO en domicilio.			
Estimación de estancia hospitalaria de 10 días, según lo propuesto en los estudios valorados.			
CAP moderada-grave	CAPRIE	MXF 400mg/d IV/PO 7-14d vs LF 500mg/d IV/PO 7-14d	66 vs 69,58
	MOTIV	MXF 400mg/d IV/PO 7-14d vs CTX 2g/24h + LF 500mg/12h IV/PO 7-14d	66 vs 237,16
	TARGET	MXF 400mg/d IV/PO 7-14d vs Amo/Cla 1,2g-625mg/8h IV/PO ± Clar 500mg/12h IV/PO 7-14d	66 vs 22,2 ± 67,87
	Welte	MXF 400mg/d IV/PO 7-14d vs CTX 2g/24h + ERY 1g/6-8h IV 7-14d	66 vs 186,24
Para la estimación del coste se ha utilizado PVL en medicación hospitalaria y PVP en domiciliaria.			

Evaluación económica para cSSSI: Moxifloxacino en terapia secuencial vs medicación de controles de los estudios Giordano, Vick-Fragoso y Gyssens.

Propuesta de tratamiento para 7-14 días¹ o 7-21 días^{2,3}: 6 días IV + 15 días PO ^{2,3}			
Terapia oral: 4 días PO en hospital + 11 días PO en domicilio.			
Estimación de estancia hospitalaria de 10 días, según lo propuesto en los estudios valorados.			
cSSSI	Giordano	MXF 400mg/d IV/PO 7-14d vs PPT 3:0,3g/6h IV AmoCla 800:125mg/12h PO 7-14d	76,04 vs 43,38
	Vick-Fragoso	MXF 400mg/d IV/PO 7-21d vs Amo/Cla 1g:200mg/8h IV 500:125mg/8h PO 7-21d	107,75 vs 11,7
	Gyssens	MXF 400mg/d IV/PO 7-21d vs PPT 4:0,5g/8h IV AmoCla 875:125mg/12h PO 7-21d	107,75 vs 43,38
Para la estimación del coste se ha utilizado PVL en medicación hospitalaria y PVP en domiciliaria.			
1 duración del tratamiento en el estudio Giordano; 2,3: duración del tratamiento según los estudios de Vick-Fragoso y de Gyssens.			

8. DISCUSIÓN

Numerosos factores han de ser considerados cuando una fluorquinolona ha de ser incluida o excluida en el formulario del hospital. Concretamente el Moxifloxacino se presenta como un antibiótico con una excelente penetración celular, una pronta evolución de la clínica y una potente actividad in vitro.

Para su evaluación en las indicaciones solicitadas, hemos hecho una revisión sistemática de los estudios clínicos publicados en PubMed con alta relevancia clínica y una metodología muy rigurosa. Todos ellos enmarcan a moxifloxacino en la no inferioridad frente a diversos tratamientos estándar, dentro de un rango de seguridad aceptable.

En la propuesta de inclusión para el tratamiento de CAP con criterio de ingreso hospitalario (gravedad moderada-grave) sin necesidad de UVI, Moxifloxacino aporta una discreta mejoría clínica más rápida en comparación con estándares, que se evidencia en la resolución de la fiebre cerca de las 72h tras el inicio de la terapia IV. En los estudios evaluados la resolución de fiebre sin analgesia es el marco para proponer la terapia secuencial a la vía oral, lo que a su vez puede conllevar a una disminución de la estancia

hospitalaria. De todos los estudios evaluados, solo en un caso hay evidencia de reducción en un día de la estancia hospitalaria (estudio abierto vs ceftriaxona + eritromicina). Incluso en el estudio de comparación directa frente a Levofloxacino, la conclusión sigue siendo la no inferioridad.

Tampoco aporta un valor diferencial en su perfil de seguridad en cuanto a tolerancia, efectos adversos o mortalidad relacionada con CAP.

El impacto económico más relevante lo evidenciaríamos en atención primaria, ya que el precio fuera del hospital no queda sujeto a ninguna rebaja de coste.

En la valoración de la inclusión en la Guía Farmacoterapéutica por la indicación cSSSI, entendemos que no supone una alternativa coste-eficiente frente a los estándares actuales. Según los estudios evaluados, moxifloxacino supone una no inferioridad frente a otros estándares no quinolonas. En los estudios no se evidencia significativamente una mejora terapéutica tras la valoración en la visita de curación, ni tan poco por tipo de lesión tratada. Es más, se evidencia en éstos una clara desventaja terapéutica en la resolución de cura de abscesos. En cuanto a la duración media del tratamiento por vía IV no hay una clara ventaja en la resolución de la clínica de manera más temprana, frente al control.

Una de los aspectos más importantes supone el ahorro ecológico, ya que para la cobertura de las indicaciones solicitadas nuestro arsenal antibiótico cubre con éxito cualquier tratamiento previsto.

Su perfil de eficacia antibiótica lo sitúa en desventaja frente a infección por *Pseudomonas aeruginosa* (sensibilidad Moxifloxacino < Levofloxacino < Ciprofloxacino), lo que supone una limitación importante.

Por otra parte, la cobertura antibiótica con quinolonas frente a la infección por *S. Pneumoniae* está garantizada en nuestro entorno por una excelente sensibilidad a levofloxacino de 93,8% (valorada en el laboratorio de nuestra Corporación Sanitaria con el análisis de las 64 cepas de confirmación, datos CSMS año 2011).

En cuanto a su perfil de seguridad, cabe destacar una alta frecuencia de diarreas por *Clostridium difficile* (en comparación con Levofloxacino y aún menos con Ciprofloxacino).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES:

Valoración final de la petición de inclusión de Moxifloxacino en el tratamiento de CAP con criterio de ingreso hospitalario:

- *Eficacia:* comparable a las alternativas existentes, principalmente a Levofloxacino. No aporta una evidente ventaja terapéutica.
Podría tener un lugar en la neumonía aspirativa en pacientes alérgicos a betalactámicos
- *Seguridad:* similar a otras alternativas disponibles en cuanto a efectos adversos y frecuencia y comodidad de administración.
- *Coste:* su perfil coste-económico es favorable a Moxifloxacino en el entorno hospitalario, no ocurre lo mismo en Asistencia Primaria. Aún así, en lo que se antibióticos se refiere, debiera prevalecer el ahorro ecológico frente al ahorro económico.
- *Conveniencia:* Es interesante la posibilidad de administración en dosis única diaria, aunque frente a levofloxacino no supone ninguna mejora.

Valoración final de la petición de inclusión de Moxifloxacino en el tratamiento de cSSSI con necesidad de ingreso hospitalario:

- *Eficacia:* comparable a las alternativas existentes, principalmente a terapia secuencial con Amoxicilina/Clavulánico o bien Piperacilina/Tazobactam + Amoxicilina/Clavulánico en terapia secuencial. Por tanto, no aporta una evidente ventaja terapéutica.
- *Seguridad:* perfil de efectos adversos desfavorable comparado frente a otras alternativas disponibles, utilizadas ampliamente, sobre todo en alteraciones ECG intervalo QT.
- *Coste:* su perfil coste-económico no es favorable a Moxifloxacino.
- *Conveniencia:* Es interesante la posibilidad de administración en dosis única diaria.

Código C: No se incluye por insuficiente evidencia de mayor eficacia/seguridad que la terapéutica actualmente disponible en la CSMS.

9. BIBLIOGRAFIA

- 1 Anzueto A, Niederman M et al. Estudio CAPRIE (Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly): eficacia y seguridad del tratamiento con moxifloxacino frente al tratamiento con levofloxacino. CID 2006 (42): 73-83.
- 2 Torres A, Garau J et al. Moxifloxacin Monotherapy is effective in hospitalized patients with Community-Acquired Pneumonia: the MOTIV Study – a randomized clinical trial. CID 2008 (46): 1499-1510.
- 3 Finch R, Schümann D et al. Randomized Controlled Trial of Sequential Intravenous (i.v.) and Oral Moxifloxacin Compared with Sequential i.v. and Oral Co-Amoxiclav with or without Clarithromycin in Patients with Community-Acquired Pneumonia Requiring Initial Parenteral Treatment. Antimicrob Agents Chemother 2002 (46): 1746-54.
- 4 Welte T, Petermann W et al. Treatment with sequential intravenous or oral Moxifloxacin was associated with faster clinical improvement than was standard therapy for hospitalized patients with Community-Acquired Pneumonia who received initial parenteral therapy. CJC 2005 (41): 1697-705.
- 5 Giordano P, Song J et al. Sequential intravenous/oral moxifloxacin versus intravenous piperacillin-tazobactam followed by oral amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated skin structure infections. International Journal of Antimicrobial Agents 2005 (26): 357-365.
- 6 Vick-Fragoso R, Hernández-Oliva G et al. Efficacy and Safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin vs intravenous/oral Amoxicillin/Clavulanate for Complicated Skin and Skin Structure Infections. Infection 2009: 1-12.
- 7 Gyssens I, Dryden M et al. A randomized trial of the efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin monotherapy versus intravenous piperacillin/tazobactam followed by oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections. J Antimicrob Chemother 2011: 1-12.
- 9 Morganroth J, DiMarco J et al. A randomized trial comparing the cardiac rhythm safety of moxifloxacin vs levofloxacin in Elderly patients hospitalized with Community-Acquired Pneumonia. CHEST 2005 (128): 3398-3406.
- 10 Bauer T, Welte T et al. Cos analyses of Community-Acquired Pneumonia from the hospital perspective. CHEST 2005 (128): 2238-2246.
- 11 Bertino J. Integratin fluorquinolones into the hospital formulary. Pharmacotherapy 2001 (21): 273S-283S.
- 12 Actira®. Ficha técnica del producto. Disponible a través de la Agencia Española del Medicamento (Agemed): link
13. Mensa J y col. Guía terapéutica antimicrobina. Barcelona: Antares, 2011.
14. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. 2012.