

MOXIFLOXACINO

Informe para Comité de Infecciones

10-09-2001

Coordinador: Jaume Sauleda

Autores del informe: Pedro Alomar, Jaume Sauleda, Nuria Borrell, Francesc Puigventós, Pere Ventayol, Ricard Jordà,

Introducción

Pertenece a la nueva generación de quinolonas de 4ª generación.

Mediante una serie de modificaciones en la cadena lateral de la fluoroquinolona se consigue un aumento en el espectro especialmente en gram (+) y anaerobios.

Presentación:

Actualmente solo de forma oral.

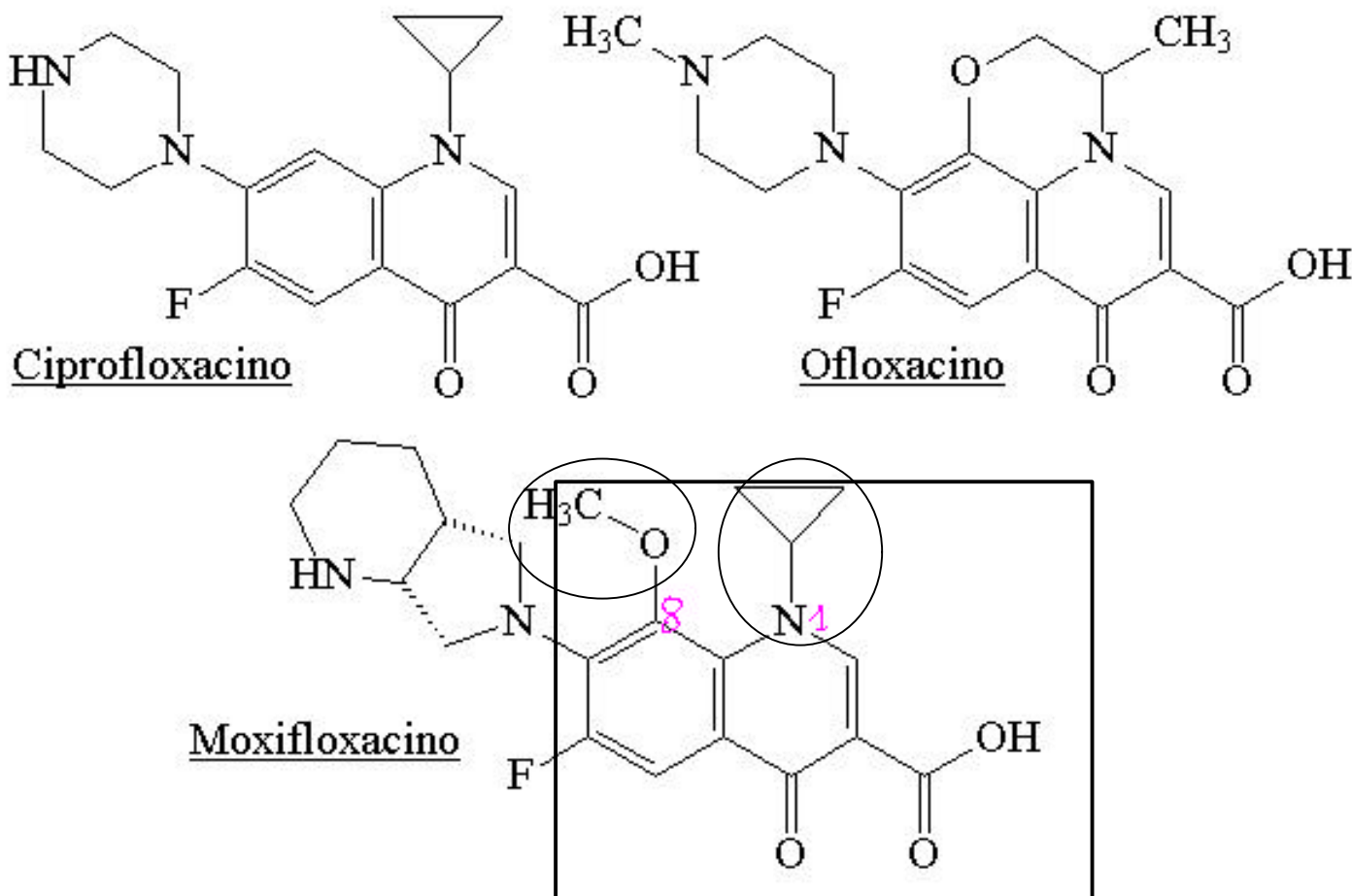
Comprimidos de 400mg. Actira (Lab Bayer), Octegra (Lab Vita)

Una cápsula cada 24 horas

Composición:

Cada comprimido tiene 436,8 mg d'hydrocloruro de moxifloxacino, equivalentes a 400 mg de moxifloxacino.

Estructura:



ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA IN VITRO

Bacterias gram (+) comunes del A. respiratorio

- S. pneumoniae Muy buena actividad tanto en los SPNI (S. pneumoniae con resistencia intermedia a penicilina) . Y los SPNR (S. pneumoniae penicilin resistente)
- S. aureus: buena actividad al SAMS, y variable con el MRSA.
- No se ha de considerar como antiestafilococico.

Bacterias gram (-) comunes del A. respiratorio

- Haemophilus influenzae y Moraxella catarrhalis e insensible a sus Betalactamasas.
- H. parainfluenzae, Bordetella pertussis, B. parapertussis.
- Buena actividad enfrente de las enterobacteriaceas.

Otros agentes patógenos comunes del A. respiratorio.

- Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae y especies de Legionella, pero es menos activa que la claritromicina y rifampicina.

Datos locales de sensibilidad

% Sensibilitat patògens respiratoris. Laboratori de Microbiologia HUSD

| ATB | <i>S. pneumoniae</i> (172) | <i>H. influenzae</i> (234) | <i>M. catharralis</i> (48) |
|--------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| penicilina | 53* | - | - |
| ampicilina | - | 72.8 | 31 |
| amoxi-a.clavulànic | - | 98 | 100 |
| cefaclor | - | 77 | 96 |
| cefurixima | - | 90 | 65 |
| cefotaxima | 96 | 100 | 100 |
| eritromicina | 66 | 95 | 82 |
| tetraciclina | 67 | 99 | 100 |
| cotrimoxazol | 70 | 72 | - |
| ciprofloxacino | - | 98 | 94 |
| levofloxacino | 94 | 99 | 100 |

* La R és del 47% però: 37% són de baixa resistència i 10% de alta re

Otros gérmenes:

- **Microorganismos Usualmente sensibles**
- Gram-(+) sensibles
 - Streptococcus pyogenes (grupo A)*
 - Streptococcus milleri
 - Streptococcus mitior
 - Streptococcus agalactiae
 - Staphylococcus aureus (sensible a meticilina)*
 - Bacterias Gram-negativas sensibles
 - Haemophilus influenzae (incluidas cepas b- 0-10%) lactamasa (- y +)*
 - Haemophilus parainfluenzae *
 - M. catarrhalis (incluidas cepas b- 0-10%) lactamasa (- y +)*positivas)*
- Gram(-) Enterobacteriaceas
 - Escherichia coli* 0-10%
 - Klebsiella pneumoniae* 0-10%
 - Klebsiella oxytoca 0-10%
 - Enterobacter cloacae* 0-10%
 - Proteus mirabilis 0-10%
 - Proteus vulgaris 0-10%
 - Morganella morganii 0-10%
 - Providencia rettgeri 0-10%
- Anaerobios
 - Fusobacterium spp.
 - Prevotella spp.
 - Peptostreptococcus spp.
- **Otros**
 - Clamydia pneumoniae*
 - Mycoplasma pneumoniae*
 - Legionella pneumophila
 - Coxiella burnettii
- **Usualmente resistentes e intermedios:**
- Gram-(+)

- Staphylococcus aureus MRSA
 - Gram(-)
 - Providencia stuartii
 - Pseudomonas aeruginosa ++ 0-30%
 - Pseudomonas fluorescens
 - Stenotrophomonas maltophilia
 - **Normalmente resistentes:**
 - Bacterias Gram-negativas
 - Burkholderia cepacia
- * Eficacia clínica demostrada en aislados sensibles, y en las indicaciones clínicas aprobadas.
 - + Se desaconseja el uso de moxifloxacino en caso de identificar cepas resistentes a las fluoroquinolonas.
 - ++ Un porcentaje de resistencia del 25% debe considerarse en las infecciones por Ps. Aeruginosa; en las infecciones nosocomiales, el porcentaje de resistencia puede aumentar hasta el 90%.

Actividad frente Mycobacterium avium.

- Algunas publicaciones han demostrado actividad del moxifloxacino sobre M.tuberculosis in vivo y in vitro.
- También es activo contra el M. avium, pero menos que con el M. tuberculosis, al igual que con las otras quinolonas.
- El moxifloxacino es sinérgico con el etambutol.
- Puede dar falsos cultivos (-) a BK.

Mecanismo de acción

- Como todas las quinolonas actúa a nivel de las Topoisomerasas, II y IV bacterianas. Las topoisomerasas son enzimas esenciales que juegan un papel crucial a la replicación, transcripción y reparación del DNA bacteriano. La topoisomerasa IV tiene influencia sobre la división cromosómica bacteriana.

Mecanismos de resistencia

- Se proponen mecanismos de resistencia a través de las mutaciones de los genes que codifican la actividad de estas enzimas. No se ha descrito resistencia a través de plásmidos. En los Gram (+) se ha detectado que las resistencias se desarrollan lentamente a través de múltiples rotaciones en sitios estratégicos de los enzimas, y a través de una bomba de flujo.
- Las resistencias son cruzadas con las otras quinolonas.
- La introducción del grupo metoxi en la posición 8 beneficia al moxifloxacino dándole una tasa de selección de mutantes resistentes más baja en comparación con otras quinolonas.
- El moxifloxacino se une y bloquea tanto a la DNA girasa como a la topoisomerasa IV.
- La DNA girasa es la diana principal en los Gram (-). En Gram (+) el moxifloxacino inhibe ambas enzimas, lo que es una diferencia con otras quinolonas, por ello es más activo y la selección de mutantes debería ser teóricamente más baja, falta experiencia para constatarlo.
- **La prevalencia de las resistencias adquiridas puede variar geográficamente, y es fundamental tener la información geográfica local de las susceptibilidades a las quinolonas.**
- **La resistencia a *S. pneumoniae* es un problema emergente. Se tratan de pluri-resistencias que incluyen otros ATB, por todo ello las nuevas Quinolonas se han de usar con prudencia y exclusivamente cuando el antibiograma así lo aconseja.**

FARMACOCINETICA

Absorción y biodisponibilidad

- Tras su administración oral, moxifloxacino se absorbe rápida y casi completamente. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 91%.
- La farmacocinética es lineal en el rango de 50 - 800 mg de dosis única y hasta 600 mg de una dosis al día durante 10 días. Tras una dosis oral de 400 mg, se alcanzan concentraciones máximas de 3,1 mg/l en 0,5 - 4 horas tras la administración, y una vida media de 10-12 horas. Las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas en estado estable (400 mg una vez al día) fueron de 3,2 y 0,6 mg/l, respectivamente. En estado de equilibrio, la exposición durante el intervalo de dosificación es aproximadamente un 30% superior que tras la primera dosis.
- Se adjunta una tabla para comparar e introducir varios conceptos.

| | |
|-----------|---|
| C. maxima | Concentración máxima alcanzada. |
| T1/2 | Semivida de eliminación |
| ABC | Area bajo curva. Es el tiempo que se está por encima de la CMI. |
| CMI 90 | CMI que elimina el 90% de la población. |

ABCI
Cmax/Mic 90

Area bajo curva normalizada a 24 horas.
Es la Cmax dividida por la CMI

| Quinolona | Dosis Mg | C.max Mg/ml | T 1/2 | ABC Mg.h/L | CMI 90 Mg/l | ABCI Mg.h/L | Cmax / Mic 90 | Unión proteinas |
|---------------|-------------|----------------|-------|---------------|----------------|----------------|------------------|--------------------|
| Moxifloxacino | 400 | 4.5 | 12 h | 48 | 0.12 | 400 | 37.5 | 40-42% |
| Levofloxacino | 500 | 5.7 | 6-8 h | 47.5 | 1-2 | 24-48 | 3-6 | 24-38% |

Estos datos farmacocinéticos demuestran lo que ya sabíamos, y es que en una posología de 24 horas tal como era de esperar la ABCI del Moxifloxacino es superior a la del Levofloxacino, y que este en infecciones graves se habría de administrar cada 12 horas.

El hecho que tenga una CMI inferior no tiene ninguna consecuencia práctica, tal como corroboran los ensayos clínicos.

Distribución

- Moxifloxacino se distribuye rápidamente a los espacios extravasculares; tras una dosis de 400 mg, se observa una AUC de 35 mg.h/l. El volumen de distribución en estado de equilibrio (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%, independiente de la concentración del fármaco. Moxifloxacino se une principalmente a la albúmina sérica.
- Tras la administración oral de una dosis única de 400 mg de moxifloxacino, las concentraciones máximas (media geométrica) fueron las siguientes:

| Tejido | Concentración | Relac. tejido / Plasma |
|------------------------------|-----------------------|------------------------|
| Plasma | 3.1mg/L | --- |
| Saliva | 3.6 mg/L | 0.75-1.3 |
| Líquido vesicular | 1.6 ¹ mg/L | 1.7 ¹ |
| Mucosa bronquial | 5.4mg/kg | 1.7 - 2.1 |
| Macrófagos alveolares | 56.7mg/kg | 18.6 - 70.0 |
| Líquido de revest. Epitelial | 20.7 mg/kg | 5 - 7 |
| Seno maxilar | 7.5 mg/kg | 2.0 |
| Seno etmoides | 8.2 mg/kg | 2.1 |
| Pólipos nasales | 9.1 mg/kg | 2.6 |
| Líquido intersticial | 1.02 mg/L | 0.8-1.4 ²⁻³ |

¹ 10 h después de la administración

² concentración libre

³ desde 3 h hasta 36 h tras la dosis

Metabolismo i eliminación

- El sistema del citocromo P450 no interviene en su metabolismo.
- Se elimina del plasma con una semivida terminal media de aproximadamente 12 horas.
- El aclaramiento corporal total medio aparente después de una dosis de 400 mg oscila entre 179 y 246 ml/min, o sea que el aclaramiento renal viene a ser de de 24-53 ml/min, lo que indica una reabsorción parcial por tubulo renal. La recuperación inalterada del fármaco en orina y heces viene a ser de un 96%.

Influencia de la edad, raza, enfermedad y embarazo

- No se ha evaluado su seguridad en embarazadas.
- Los estudios teratogenicos de laboratorio, no han demostrado ningún efecto negativo.
- Ni la edad ni el sexo afectan su farmacocinética.
- La insuficiencia renal no afecta su aclaramiento. No hay experiencia con pacientes de un aclaramiento de <30ml/min/1,75m².

Efecto post Antibiótico EPA

- Tiene un EPA de casi una hora frente los Gram (+) y (-).

Resumen farmacocinética

- Según las conclusiones del estudio de Antimicrob Agents Chemother 2000 en el que se comparan una serie de nuevas quinolonas (moxifloxacino, gatifloxacino, grepafloxacino, levofloxacino i trovafloxacino) y la clásica Ciprofloxacino, ofloxacino, etc.. Las de 4ª generación, tiene una mejor vida mas larga, una Cmax mas alta y una mejor biodisponibilidad.

Efectos secundarios

- Hipersensibilidad conocida a moxifloxacino u otras quinolonas.
- Niños y adolescentes en fase de crecimiento por su conocida efecto cartílago
- Pacientes con historia de alteraciones en los tendones asociada al tratamiento con quinolonas.
- Al ser un inhibidor del rectificador lo que causa un retraso en la corriente del potasio, lo que se puede traducir en un alargamiento del QT, 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 la QT congénita o adquirida y documentada y dado que la información disponible en pacientes con predisposición a desarrollar arritmias cardíacas asociadas a la prolongación QTc es limitada, moxifloxacino debe emplearse con precaución en pacientes con medicación concomitante que pueda reducir los niveles de potasio y de magnesio. Y En el caso de aparecer signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con Moxifloxacino, el tratamiento deberá abandonarse y deberá realizarse un ECG.
- Alteraciones electrolíticas, particularmente en hipocalcemia.
- 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 simultáneamente con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT, en particular los agentes antiarrítmicos de las clases I A y III y el ATB Synercid, y deberá valorarse cuidadosamente la administración concomitante de otros medicamentos que inducen bradicardia o hipocalcemia o de medicamentos que inducen la prolongación de QT (agentes antiarrítmicos de clase Ia y III, neurolépticos, determinados antibióticos [antipalúdicos, antimicóticos azólicos, macrólidos], determinados antihistamínicos [terfenadina, astemizol], cisaprida).
- No se produce interacción con la administración concomitante entre moxifloxacino y: warfarina, ranitidina, probenecid, anticonceptivos orales o teofilina. Los estudios in vitro con enzimas humanas P-450 avalan este dato. Considerando estos resultados, la interacción metabólica vía enzimas P-450 es muy improbable.
- Debido a la ausencia de datos, Moxifloxacino también está contraindicado en pacientes con alteración de la función hepática (aumento de transaminasas > 5 veces el límite superior de la normalidad), y en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min/1,73 m² (creatinina sérica > 265 mmol/l) o en pacientes con diálisis renal .
- Debido a la presencia del radical 8-metoxi a la posición 8 del moxifloxacino no presenta efecto fototóxico ni foto alérgico.
- Pueden producir en modelo animal una ligera disminución de hematíes y plaquetas.
- No presenta gran número de interacciones clínicas.
- Advertencia clínicas:
- El tratamiento con quinolonas puede provocar convulsiones. Por ello, deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos conocidos o sospechados del SNC que puedan predisponer a accesos o reducir el umbral de las mismas.
- Si la visión aparece alterada o se experimenta cualquier efecto en los ojos deberá consultarse a un especialista ocular inmediatamente.
- El tratamiento con quinolonas puede producir la inflamación y rotura de tendones, particularmente en pacientes de edad avanzada y en los tratados concomitantemente con corticosteroides. Al primer signo de dolor o inflamación, los pacientes deben interrumpir el tratamiento con Moxifloxacino y guardar reposo de la(s) extremidad(es) afectada(s).
- Se ha informado de colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos de amplio espectro; por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten fuerte diarrea durante o después del tratamiento con Moxifloxacino. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esta situación.
- Los pacientes con historia familiar o con deficiencia real de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa son propensos a reacciones hemolíticas al ser tratados con quinolonas. Por tanto, Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

NOTA

- Hay muchos autores que defienden que el perfil de seguridad de esta quinolona (es la más parecida al Grepafloxacino) no está totalmente evaluado. **De hecho al superar el millón de pacientes tratados en Alemania ya se han documentado más de 20 crisis de taquicardias, sin patología de base, y más de**

40 casos con alargos importantes del QT > de 450 milisegundos. No sería la primera quinolona que se ha de retirar tras haber pasado los ensayos clínicos pertinentes, actualmente empieza a salir publicaciones basadas con su uso rutinario que con esta familia han dado varias sorpresas.

Actividad in vivo

- En las infecciones pulmonares en un modelo experimental de ratas y conejos, el moxifloxacino ha demostrado una buena actividad frente *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *S. pneumoniae* o *L. pneumophila*.

Indicaciones clínicas

Se pueden considerar las mismas que levofloxacino e incluso en un futuro se podrían ampliar a infecciones producidas por anaerobios (pendiente de ensayos clínicos).

En resumen, las indicaciones serían

- 1- Neumonía adquirida en la comunidad.
- 2- Agudizaciones respiratorias infecciosas en pacientes con EPOC u otras enfermedades crónicas que puedan alterar la flora normal de la vía aérea.

Estas son las dos indicaciones principales aunque quedaría como de segunda elección ya que por el momento otros antibióticos presentan buena actividad frente a los gérmenes responsables de infecciones respiratorias. Sin embargo, sería de primera elección en pacientes alérgicos a penicilina, fracaso terapéutico, resistencia antibiótica y/o cuando tengan que asociarse un macrólido y un betalactámico (en este último supuesto se podrían considerar indistintamente de primera elección la combinación ó la fluorquinolona). Debido al aumento de resistencias a los betalactámicos al pneumococo es posible que en un futuro puedan considerarse de primera elección. Debido al amplio espectro del fármaco y en función de los resultados de futuros ensayos clínicos podría utilizarse en infecciones urinarias, de piel y partes blandas, meningitis e infecciones por anaerobios.

| Indicación | dosis | Duración |
|--------------------------------|----------------------|----------|
| Agudización Bronquitis crónica | 400mg al dia durante | 5 dias |
| Sinusitis aguda | 400mg al dia durante | 7 dias |
| Neumonía de la comunidad | 400mg al dia durante | 10 dias |

Coste-efectividad

- No se ha publicado estudios de coste efectividad, aunque se compara directamente solo coste es más caro que amoxicilina-clavulámico y azitromicina y menor a Levofloxacino si se usa la pauta de cada 12 horas pero no si se usa cada 24 horas.

Estudio de costes Moxifloxacino

Moxifloxacino 400 mg oral: PVL+iva: 471 pts por comprimido

Levofloxacino 500 mg oral: PVL+iva: 452 pts por comprimido

| Pautas recomendadas. Neumonía comunitaria sin criterios de ingreso | Coste tratamiento completo 10 días (pts) | |
|---|--|-------------|
| | Hospital | Ambulatorio |
| Existencia de criterios de neumonía típica | | |
| 1ª elección | | |
| Amoxicilina 1g oral /8h oral 7-10 días | 730 | 2020 |
| Amoxicilina-Clavulánico 1000 mg/125 mg oral /8h 7-10 días | 2220 | 4050 |

| | | |
|---|---|----------------|
| (***) | | |
| 2ª elección (*) Levofloxacin 500mg oral /24h 7-10 días Moxifloxacin 400 mg oral/24h 10 días | 4520 4701 | 7990 8802 |
| | Coste tratamiento completo 14 días (pts) | |
| Ausencia de criterios de neumonía típica | | |
| 1ª elección | | |
| Eritromicina 500 mg oral /6h 10-14 días Claritromicina 500 mg oral /12h 10-14 días | 2100 5712 | 3486 9888 |
| 2ª elección (**) | | |
| Levofloxacin 500 mg /24 h oral 10-14 días Moxifloxacin 400 mg/24 h oral 10-14 días | 6328 6594 | 11199 11483 |

| Pautas recomendadas. Neumonía comunitaria con criterios de ingreso | Coste tratamiento o completo 7 días (pts)* |
|---|---|
| Amoxi-Clav 1g IV /8h 3 días + Amoxi-Clav 1000/125 mg OR/8h 4 días** | 4.374 |
| Cefotaxima 1g IV /8h 3 días + Amoxi-Clav 1000/125 mg OR/8h 4 días** | 6.306 |
| Ceftriaxona 1g IV /24 h 3 días + Amoxi-Clav 1000/125 mg OR/8h 4 días** | 3.279 |
| 2ª elección (1) | |
| Levofloxacin 500 mg IV /24h 3 días y 500mg oral /24h 4 días*** | 16730 |
| Levofloxacin 500 mg IV /24h 3 días y Moxifloxacin 400mg oral /24h 4 días*** | 16806 |

Conclusión

- Es una nueva quinolona de 4ª generación con buena actividad frente los patógenos respiratorios más frecuentes.
- Tiene una buena actividad anaerobicida, pero no es de elección, y hay que esperar la formulación parenteral así como los ensayos clínicos.
- Tiene la posibilidad de ser alternativa en algunas meningitis (via parenteral).
- Actualmente solo existe la presentación oral.
- Quedan interrogantes sobre su perfil de seguridad.
- Actualmente no se inscrito en casi ningun centro hospitalario.
- En resumen , solo se presenta en forma oral, hay algunos interrogantes sobre su perfil de seguridad y no aporta nada nuevo clínicamente. Se propone no incluir en el hospital dado que ya existen otras alternativas con eficacia clínica, seguridad y coste favorables. Se propone volver a evaluar el antibiótico cuando se disponga de la vía parenteral

Bibliografía

- **Moxifloxacin Ficha Técnica Bayer**
- Barman Balfour JA, Wiseman LR. Moxifloxacin. Drugs 1999 Mar; 57:363-73.
- Schmuck G., Scürmann A., Schlüter G. Determination of the excitatory potencies of fluoroquinolones in the central nervous system by an in vitro model. Antimicrob Agent Chemother 1998; 42:1831-1836.
- Bermúdez et al. Activity of moxifloxacin by itself and in combination with ethambutol, rifabutin and azitromycin in vitro and in vivo against *Mycobacterium avium*. Antimicrob Agents chemother, 2001;45:217-222.
- Ostergaard C. et al. Evaluation of moxifloxacin, a new 8-methoxyquinolones, for treatment of meningitis caused by a penicilin-resistant pneumococcus in rabbits. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:1706-1712.

- Schmidt H. et al. Moxifloxacin in the therapy of experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1397-1401.
- Betriu C. et al. Comparative in vitro activities of linezolid, quinupristin-dalfopristin, moxifloxacin and trovafloxacin against erythromycin-susceptible and resistant strptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1838-1841.
- Klepser m.E., Ernst E. J., Petzold C. R., Rhomberg P., Doern G.V. comparative bactericidal activities of ciprofloxacin, clinafloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, and trovafloxacin against *S. pneumoniae* in dynamic in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:673-678.
- Jones M.E. et al. Comparative activities of clinafloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, and trovafloxacin and nonquinolones linezolid, quinupristin-dalfopristin, gentamicin, and vancomycin against clinical isolates of ciprofloxacin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:421-23.
- Chen D. K. et al Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *N Engl J Med.* 1999; 341:233-239.
- Liñares j. et al.fluoroquinolones resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med.* 1999;341:1546-47.
- Moxifloxacino en la práctica. Volumen 2. D. Adam y R. Finch. 2000. Bayer.
- Lubasch A. et al. Comparative pharmacokinetics of cprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin and moxifloxacin after single oral administration healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2600-2603.
- Piddock L.J.V., Johnson M., Ricci V., Hill S.L.. Activities of new fluoroquinolones against fluoroquinolones-resistant pathogens of the lower respiratory tract. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998;42:2956-2960.