

Departamento de Registro Farmacéutico

VIGADEXA® (moxifloxacino/dexametasona)
Moxifloxacino 5 mg/ml / dexametasona 1 mg/ml
Colirio en solución

Inserto

Fecha de entrada en vigor:	22 de julio de 2021
N.º de referencia (SLC):	CCDS TDOC-0051719 v3.0
	Versión 3.0
Versión del documento:	Última

Propiedad de Novartis
Confidencial
No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis

1 Marca comercial

VIGADEXA® moxifloxacino 5 mg/ml / dexametasona 1 mg/ml, colirio en solución
Solución Oftálmica Estéril

2 Descripción y composición

Forma farmacéutica

Solución Oftálmica Estéril

Sustancias activas

1 ml de solución contiene 5 mg de moxifloxacino (equivalentes a 5,45 mg de clorhidrato de moxifloxacino) y 1 mg de dexametasona (equivalente a 1,1 mg de fosfato sódico de dexametasona).

Excipientes

Cloruro de sodio, ácido bórico, sorbitol, tiloxapol, edetato de disodio, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico (para ajustar el pH) y agua purificada.

3 Indicaciones

VIGADEXA Solución oftálmica estéril está indicado en el tratamiento de las infecciones oculares causadas por microorganismos sensibles y en la prevención de la inflamación y las infecciones bacterianas que pueden producirse después de la cirugía ocular

4 Posología y administración

Posología

Prevención de la inflamación y las infecciones oculares posquirúrgicas:

- Instilar 1 gota 4 veces por día en el ojo que va a ser operado, desde 1 día antes de la intervención hasta 15 días después de esta.
- En los pacientes que se han sometido a cirugía de catarata, instilar la solución inmediatamente después de la intervención.
- En los pacientes que se han sometido a cirugía refractiva con la técnica LASIK, instilar la solución en los 15 minutos posteriores a la intervención.

Tratamiento de las infecciones oculares debidas a microorganismos sensibles:

- Instilar 1 gota 4 veces por día durante 7 días.

Población destinataria general

Adultos.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

La experiencia con pacientes pediátricos en ensayos clínicos es limitada; no es posible formular recomendaciones posológicas específicas.

Pacientes geriátricos (a partir de los 65 años)

Los datos de uso de Vigadexa en pacientes mayores de 65 años son limitados, pero no hay indicios de que sea preciso ajustar la dosis en los pacientes geriátricos.

Modo de administración

Solo para uso oftálmico.

- Para evitar una posible contaminación, la punta del cuentagotas no debe tocar ninguna superficie; tampoco debe entrar en contacto con el ojo, ya que podría lesionarlo.
- Si se está utilizando más de un medicamento por vía tópica ocular, hay que dejar pasar al menos 5 minutos entre la administración de uno y la del siguiente. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar.
- Se recomienda aplicar la oclusión nasolagrimal o bien cerrar suavemente los ojos después de la administración, ya que es probable que ello reduzca la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía tópica ocular y, en consecuencia, haya menos reacciones adversas sistémicas.

5 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a las sustancias activas, a cualquiera de los excipientes o a otras quinolonas.
- Queratitis por herpes simple.
- Infecciones de la córnea o la conjuntiva por el virus de la vaccinia, el de la varicela u otros virus.
- Micosis de estructuras oftálmicas o parasitosis oculares no tratadas.
- Micobacteriosis oculares.

6 Advertencias y precauciones

- Se han descrito reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves, y en ocasiones mortales, en pacientes que estaban recibiendo quinolonas por vía general, algunas de ellas tras la primera dosis. Algunas reacciones se acompañaron de colapso cardiovascular,

pérdida de conciencia (desmayo), angioedema (que incluía edema laríngeo, faríngeo o facial), obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria y prurito. En caso de reacción alérgica al moxifloxacino, se debe dejar de utilizar el producto. Las reacciones de hipersensibilidad agudas y graves precisan tratamiento de urgencia inmediato. Se debe administrar oxígeno y mantener la permeabilidad de las vías respiratorias según esté indicado desde el punto de vista clínico .

- El uso prolongado de corticoesteroides oftálmicos puede causar hipertensión ocular o glaucoma —con lesión del nervio óptico, disminución de la agudeza visual y defectos campimétricos— y formación de una catarata subcapsular posterior. En los pacientes que reciben un tratamiento prolongado con corticoesteroides oftálmicos se debe vigilar la presión intraocular de forma sistemática y frecuente. Esta precaución reviste especial importancia en los pacientes pediátricos, ya que corren mayor riesgo que los adultos de padecer hipertensión ocular inducida por los corticoesteroides y de que esta aparezca más temprano
- El riesgo de que los corticoesteroides induzcan una elevación de la presión intraocular o la formación de una catarata es mayor en los pacientes predispuestos (p. ej., diabéticos)
- Con el tratamiento con fluoroquinolonas por vía general pueden producirse inflamaciones y roturas tendinosas. Por lo tanto, debe interrumpirse el tratamiento con Vigadexa al primer signo de inflamación del tendón (véase el apartado 7 Reacciones adversas).
- Tras un tratamiento intensivo, o continuo y prolongado, los pacientes predispuestos, entre ellos, los niños y los pacientes tratados con inhibidores de la CYP3A4 (como el ritonavir y el cobicistat), pueden presentar un síndrome de Cushing o un cuadro de supresión suprarrenal asociados a la absorción sistémica de la dexametasona administrada por vía ocular (véase el apartado 8 Interacciones). En estos casos no se deberá interrumpir el tratamiento de forma brusca, sino que se irá reduciendo la dosis gradualmente.
- Los corticoesteroides pueden reducir la resistencia frente a infecciones bacterianas, fúngicas, víricas o parasitarias no sensibles, favorecer que aparezcan y enmascarar sus signos clínicos.
- Ante una úlcera corneal persistente debe sospecharse una micosis. Si esta aparece, debe suspenderse el tratamiento con corticoesteroides.
- Los corticoesteroides por vía tópica ocular pueden ralentizar la cicatrización de las heridas corneales. También los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tópicos enlentecen o demoran la cicatrización. La coadministración tópica de AINE y corticoesteroides puede aumentar el riesgo de que surjan problemas de cicatrización (véase el apartado 8 Interacciones).
- Se han descrito perforaciones en pacientes con afecciones causantes de un adelgazamiento de la córnea o la esclera que estaban utilizando corticoesteroides tópicos [1].
- El uso prolongado de antibióticos puede acarrear la proliferación de microorganismos no sensibles a ellos, como los hongos. Si aparece una sobreinfección, se debe sustituir el tratamiento por otro.

7 Reacciones adversas

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (Tabla 7-1) se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema (*system organ class*, SOC) del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. A su vez, dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 7-1 Frecuencia de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	Infrecuente
Trastornos oculares	Prurito ocular, irritación ocular	Frecuente
	Visión borrosa, dolor palpebral	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor orofaríngeo	Infrecuente

Reacciones adversas notificadas espontáneamente o registradas en la literatura especializada (frecuencia desconocida)

Desde la autorización de comercialización de Vigadexa, se han notificado espontáneamente o se han descrito en la literatura especializada las reacciones adversas que se indican a continuación. Dado que se trata de notificaciones voluntarias procedentes de una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no es posible estimar con fiabilidad la frecuencia de estas reacciones, por lo que esta se clasifica como desconocida. Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden de gravedad decreciente.

Tabla 7-2 Reacciones adversas notificadas espontáneamente o registradas en la literatura especializada (frecuencia desconocida)

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacciones adversas
Trastornos oculares	Hiperemia ocular

8 Interacciones

- La coadministración tópica de corticoesteroides y AINE puede aumentar el riesgo de que surjan problemas de cicatrización de la córnea.
- Los inhibidores de la CYP3A4, como el ritonavir y el cobicistat, pueden aumentar la exposición sistémica y, por lo tanto, el riesgo de supresión suprarrenal o de síndrome de

Cushing (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones). Debe evitarse el tratamiento simultáneo con estos fármacos, salvo que los beneficios compensen el aumento del riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticoesteroides, en cuyo caso deberá vigilarse la posible aparición de dichos efectos en los pacientes.

9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

9.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

No se dispone de estudios comparativos adecuados con Vigadexa en mujeres gestantes para poder documentar los riesgos asociados al producto.

La administración prolongada o reiterada de corticoesteroides por vía general durante el embarazo se ha asociado con un mayor riesgo de retraso del crecimiento intrauterino. En los lactantes cuyas madres hayan recibido dosis importantes de corticoesteroides durante el embarazo debe vigilarse estrechamente la posible aparición de signos de hipoadrenalismo.

Se observaron manifestaciones de toxicidad embriofetal y de teratogenia en estudios con la dexametasona en animales, tanto después de la administración sistémica como de la administración ocular, con niveles de dosis terapéuticos (véase «Datos en animales»).

La administración de moxifloxacino por vía oral a ratas y macacos y por vía intravenosa a conejos durante el período de organogénesis no produjo efectos adversos maternos ni fetales con dosis 30 veces superiores a la dosis ocular máxima recomendada en el ser humano (DOMRH) según el área bajo la curva (AUC) (véase «Datos en animales»).

Vigadexa solo debe utilizarse durante el embarazo si los posibles beneficios son superiores al riesgo potencial para el feto.

Datos en animales

Dexametasona

En estudios del desarrollo embriofetal, la dexametasona era teratógena en ratones y conejos tras la aplicación por vía tópica ocular. En ratones, ratas y conejos se observaron diversas malformaciones fetales, retraso del crecimiento fetal y aumento de las tasas de mortalidad con dosis tóxicas para las madres tras la administración sistémica (oral, subcutánea e intramuscular) durante el período de organogénesis. En lo que respecta a la toxicidad para el desarrollo, la dosis máxima sin efecto observado (NOEL) general se determinó a partir de un estudio (de administración oral) en ratas y se basó en las manifestaciones de embriotoxicidad (0,01 mg/kg/d). Corresponde a menos de una vez la DOMRH basada en la superficie corporal (SC).

Moxifloxacino

Se llevaron a cabo estudios del desarrollo embriofetal en ratas preñadas que recibieron 20, 100 o 500 mg/kg/d de moxifloxacino por sonda oral entre los días 6 y 17 de la gestación para

coincidir con el período de organogénesis. Con la dosis de 500 mg/kg/d (277 veces superior a la DOMRH basada en el AUC) se observaron disminución del peso fetal y retraso del desarrollo óseo. En lo que respecta a la toxicidad para el desarrollo, la dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) fue de 100 mg/kg/d (30 veces superior a la DOMRH basada en el AUC).

Se llevaron a cabo estudios del desarrollo embriofetal en conejas preñadas que recibieron 2, 6,5 o 20 mg/kg/d de moxifloxacino por vía intravenosa entre los días 6 y 20 de la gestación para coincidir con el período de organogénesis. Se observaron abortos, aumento de las malformaciones fetales, retraso de la osificación del esqueleto fetal y reducción del peso de las placentas y los fetos con una dosis de 20 mg/kg/d (1086 veces superior a la DOMRH basada en el AUC), que en las madres causó pérdida de peso y muertes. En lo que respecta a la toxicidad para el desarrollo, la NOAEL fue de 6,5 mg/kg/d (246 veces superior a la DOMRH basada en el AUC).

Se administró moxifloxacino a macacas cangrejas gestantes en dosis de 10, 30 o 100 mg/kg/d mediante sonda intragástrica entre los días 20 y 50 de la gestación para coincidir con el período de organogénesis. Con dosis maternotóxicas de ≥ 30 mg/kg/d se observó un aumento de los abortos, vómitos y diarrea. Con la dosis de 100 mg/kg/d (2864 veces superior a la DOMRH basada en el AUC) se observaron fetos de menor tamaño y peso. En lo que respecta a la fetotoxicidad, la NOAEL fue de 10 mg/kg/d (174 veces superior a la DOMRH basada en el AUC).

En un estudio del desarrollo pre- y posnatal, se administró moxifloxacino a ratas por sonda oral en dosis de 20, 100 y 500 mg/kg/d desde el día 6 de la gestación hasta el final de la lactancia. Se produjeron muertes maternas durante la gestación con 500 mg/kg/d. Con la dosis de 500 mg/kg/d (277 veces superior a la DOMRH basada en el AUC) se observó un ligero aumento de la duración de la gestación, una reducción del peso de las crías al nacer y una disminución de la supervivencia prenatal y neonatal. En lo que respecta a la toxicidad para el desarrollo pre- y posnatal, la NOAEL fue de 100 mg/kg/d (30 veces superior a la DOMRH basada en el AUC).

9.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

Se desconoce si el moxifloxacino y la dexametasona se excretan en la leche materna humana tras la administración por vía tópica ocular [1]. Un estudio en ratas que estaban amamantando demostró que el moxifloxacino se excreta en la leche materna tras la administración oral (véase «Datos en animales»).

No es probable que las concentraciones de moxifloxacino y dexametasona sean detectables en la leche humana o puedan producir efectos clínicos en el lactante tras el uso del producto por vía tópica ocular. Aun así, no se puede descartar el riesgo para el bebé amamantado, por lo que se debe decidir si la madre deja de amamantar o bien el tratamiento se suspende o no se inicia, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia natural para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Datos en animales

No se han llevado a cabo estudios preclínicos con la dexametasona en animales que estuvieran amamantando. Tras la administración oral de 5 mg/kg de [¹⁴C]moxifloxacino a ratas que estaban amamantando, la cantidad de radioactividad fue menor en la leche que en el plasma. No se detectó radioactividad en la leche después de 24 horas.

9.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear

No hay datos acerca de los efectos de Vigadexa sobre fertilidad humana o animal. Se dispone de pocos datos clínicos para evaluar el efecto del moxifloxacino y la dexametasona sobre la fertilidad del varón o la mujer. No se dispone de estudios convencionales de fertilidad animal con la dexametasona. En la rata, el moxifloxacino no menoscabó la fertilidad (véase el apartado 13 Datos sobre toxicidad preclínica).

10 Sobredosis

Dadas las características de este preparado, no es de prever que una sobredosis del mismo por vía ocular o la ingestión accidental del contenido de un frasco tengan efectos tóxicos.

11 Efectos en la Capacidad para Conducir y Utilizar Maquinaria

La visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir o usar máquinas. Si se presenta visión borrosa durante la administración, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar maquinaria.

12 Farmacología clínica

Grupo farmacoterapéutico, código ATC

Grupo farmacoterapéutico: Corticoesteroides y antiinfecciosos en combinación

Código ATC: S01CA01

Mecanismo de acción

Moxifloxacino/dexametasona es una solución oftálmica isotónica y estéril que combina el clorhidrato de moxifloxacino y el fosfato disódico de dexametasona. Las personas que pueden beneficiarse del tratamiento combinado por vía tópica con un antibacteriano y un antiinflamatorio son las que se han sometido a una intervención quirúrgica ocular, por ejemplo, de extracción de catarata o de cirugía refractiva. En estos pacientes, la instilación de un corticoesteroide y un antibiótico asociado es beneficiosa por las razones siguientes: el corticoesteroide suprime la inflamación y el antibiótico, por su parte, controla la proliferación de las bacterias sensibles potencialmente patógenas y también actúa como profilaxis. Muchas especies bacterianas detectadas en pacientes con endoftalmitis posquirúrgica son las mismas que están presentes habitualmente en la microbiota periocular.

El moxifloxacino, que es una fluoroquinolona de cuarta generación, inhibe la ADN-girasa y la topoisomerasa IV, necesarias para la replicación, reparación y recombinación del ADN bacteriano. La dexametasona es un corticoesteroide moderadamente potente que penetra bien en los tejidos oculares. Los corticoesteroides tienen un efecto antiinflamatorio y vasoconstrictor. Reducen la respuesta inflamatoria y sus síntomas en diversos trastornos sin curar estos.

Se desconoce el mecanismo exacto del efecto antiinflamatorio de la dexametasona. Inhibe varias citocinas inflamatorias y tiene múltiples efectos glucocorticoideos y mineralocorticoideos.

La dexametasona es uno de los corticoesteroides más potentes, con una potencia antiinflamatoria relativa superior a la de la prednisolona y la hidrocortisona.

Mecanismos de aparición de la resistencia

La resistencia a las fluoroquinolonas, entre ellas, el moxifloxacino, aparece generalmente a raíz de mutaciones cromosómicas en los genes que codifican la ADN-girasa y la topoisomerasa IV. En las bacterias gramnegativas, la resistencia al moxifloxacino puede deberse a mutaciones en los sistemas génicos responsables de la multiresistencia a antibióticos y la resistencia a las quinolonas. No se prevé la aparición de resistencias cruzadas a los betalactámicos, los macrólidos o los aminoglucósidos, ya que los modos de acción difieren.

Valores críticos

Los valores críticos de la concentración inhibidora mínima (CIM) (mg/l) establecidos por el Comité Europeo de Antibiógramas (EUCAST) son los siguientes (S = sensibilidad y R = resistencia):

- Especies del género *Staphylococcus*: S $\leq$ 0,5, R >1
- *Streptococos* A, B, C, G: S $\leq$ 0,5, R >1
- *Streptococcus pneumoniae*: S $\leq$ 0,5, R >0,5
- *Haemophilus influenzae*: S $\leq$ 0,5, R >0,5
- *Moraxella catarrhalis*: S $\leq$ 0,5, R >0,5
- *Enterobacteriaceae*: S $\leq$ 0,5, R >1
- Sin relación con especies concretas: S $\leq$ 0,5, R >1

Los valores críticos *in vitro* han resultado útiles para predecir la eficacia clínica del moxifloxacino administrado por vía general. Puede que estos valores críticos no sean aplicables al uso del medicamento por vía tópica ocular, ya que en el ojo se obtienen concentraciones más altas y las circunstancias físicas y químicas locales pueden afectar a la actividad farmacológica del producto en el lugar de administración.

Eficacia clínica frente a patógenos específicos

En el caso de determinadas especies, la prevalencia de la resistencia adquirida puede variar según la ubicación geográfica y a lo largo del tiempo, por lo que es conveniente disponer de información local sobre las resistencias, sobre todo en el tratamiento de infecciones severas. En caso necesario, se deberá consultar a especialistas si la prevalencia local de resistencia es lo bastante alta como para poner en duda la utilidad del moxifloxacino al menos en algunos tipos de infecciones.

Especies habitualmente sensibles

Microrganismos aerobios grampositivos:

Especies del género *Corynebacterium*, entre ellas, *Corynebacterium diphtheriae*

Staphylococcus aureus sensible a la meticilina

Streptococcus pneumoniae, *Streptococcus pyogenes*, grupo de *Streptococcus viridans*

Microrganismos aerobios gramnegativos:

Enterobacter cloacae, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Serratia marcescens*

Microrganismos anaerobios: *Propionibacterium acnes*

Otros microrganismos:

Chlamydia trachomatis

Especies potencialmente problemáticas debido a la resistencia adquirida

Microrganismos aerobios grampositivos:

Staphylococcus aureus resistente a la meticilina

Especies de estafilococos coagulasa negativos resistentes a la meticilina

Microrganismos aerobios gramnegativos:

Neisseria gonorrhoeae

Microrganismos intrínsecamente resistentes

Microrganismos aerobios gramnegativos:

Pseudomonas aeruginosa

Farmacocinética (FC)

No se ha estudiado la farmacocinética sistémica del moxifloxacino y la dexametasona en el ser humano tras la administración por vía tópica ocular de moxifloxacino en solución oftálmica al 0,5% o gel. Sin embargo, se ha determinado con detalle la farmacocinética del moxifloxacino y la dexametasona en el ser humano tras la administración por vía oral, intravenosa y tópica ocular.

Absorción

Moxifloxacino: Se evaluó la penetración transcorneal del moxifloxacino en pacientes adultos sometidos a cirugía de catarata tras la administración por vía tópica ocular del moxifloxacino en solución oftálmica al 0,5%. El moxifloxacino penetró rápidamente a través de la córnea y se absorbió bien: se logró una concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) media de $1,61 \pm 1,26 \mu\text{g/ml}$ en el humor acuoso en las 2 horas posteriores a la instilación con un esquema posológico de 4 instilaciones al día durante 2 días (1 gota 4 veces al día la víspera de la intervención y el día de esta) y una $C_{\text{máx}}$ de $1,55 \pm 0,71 \mu\text{g/ml}$ en los 30 minutos posteriores a la instilación con un esquema posológico de 1 día (1 gota cada 15 minutos hasta administrar 4 dosis el día de la

intervención). Se midieron las concentraciones plasmáticas de moxifloxacino en sujetos sanos que habían recibido por vía tópica ocular dosis bilaterales de una solución oftálmica de moxifloxacino al 0,5% 3 veces al día. La $C_{\text{máx}}$ en el estado de equilibrio ($2,70 \pm 1,29$ ng/ml) y el área bajo la curva estimada ($AUC_{0-\infty}$; $41,9 \pm 15,6$ ng•h/ml) eran unas 1667 y 917 veces menores, respectivamente, que la $C_{\text{máx}}$ y el AUC medias obtenidas tras la administración oral de dosis terapéuticas de 400 mg de moxifloxacino. Según un estudio de farmacocinética clínica descrito en la literatura especializada, en voluntarios sanos, el moxifloxacino por vía oral se absorbió rápidamente y su biodisponibilidad era casi completa (del 86%).

Dexametasona: Tras la administración por vía tópica ocular de una solución oftálmica de dexametasona al 0,1% a pacientes que iban a someterse a cirugía de catarata, la dexametasona era detectable en el humor acuoso a los 30 minutos y alcanzaba la concentración máxima al cabo de entre 90 y 120 minutos, con una concentración media de 31 ng/ml. Transcurridas 12 horas, persistían concentraciones bajas, pero detectables, en el humor acuoso. La biodisponibilidad de la dexametasona por vía oral es de entre el 70% y el 80% en los sujetos normales y los pacientes.

Distribución

Moxifloxacino: En el ser humano, el volumen de distribución en el estado de equilibrio es de aproximadamente 2,0 l/kg. Alrededor del 48% del moxifloxacino circula unido a proteínas plasmáticas. El grado de unión a las proteínas concordaba en todo el intervalo de concentraciones plasmáticas evaluadas (entre 0,05 y 4,7 mg/l).

Dexametasona: En el ser humano, el volumen de distribución en el estado de equilibrio es de 0,58 l/kg. *In vitro*, no se observaron variaciones del grado de unión a proteínas plasmáticas humanas con concentraciones de dexametasona comprendidas entre 0,04 y 4 µg/ml: el porcentaje medio de unión era del 77,4%.

Biotransformación y metabolismo

Moxifloxacino: En el ser humano, el metabolismo del moxifloxacino sigue una vía principal basada en la sulfatación de la amina secundaria (M1) y una secundaria basada en la glucuronidación del grupo carboxílico (M2). La sulfatación se produce en la amina secundaria del moxifloxacino y la glucuronidación se produce en el ácido carboxílico para formar un acilglucurónido. El *N*-sulfonato y el acilglucurónido representan, respectivamente, alrededor de la tercera parte y la décima parte de la concentración máxima del fármaco original tras la administración oral. Un porcentaje considerable de la exposición al acilglucurónido tras la administración oral es consecuencia del metabolismo de primer paso de la fase II. Ni el metabolito *N*-sulfonato ni el acilglucurónido mostraron actividad farmacológica.

Dexametasona: Se han identificado dos metabolitos principales tras la administración oral, de los cuales el 60% de la dosis correspondía a la 6β-hidroxidexametasona y hasta el 10% a la 6β-hidroxi-20-dihidrodexametasona.

Eliminación

Moxifloxacino: La vida media de eliminación terminal es similar tras la administración i.v. y por vía oral, de unas 12 horas. La depuración corporal total es lenta, de 12 l/h aproximadamente.

Alrededor del 20% de la dosis se excreta inalterada en la orina, y la depuración renal es de 43 ml/min. La excreción fecal es la principal vía de eliminación. El fármaco original (25% de la dosis) y el metabolito *N*-sulfonato (35% de la dosis) representan el 60% de la dosis total en las heces. No se detectó el metabolito acilglucurónido en las heces tras la administración sistémica. La excreción urinaria representa otro 35% de la dosis total, con un 20% como fármaco original, un 15% como metabolito *N*-sulfonato y un 5% como metabolito acilglucurónido, y la depuración renal es de 43 ml/min. La excreción renal es el resultado de la filtración glomerular, la secreción activa (del metabolito acilglucurónido) y la reabsorción tubular.

Dexametasona: Tras la administración intravenosa de dexametasona, la depuración sistémica era de 0,125 l/h/kg. Tras la administración de un bolo i.v., la orina contenía el 2,6% del fármaco original inalterado, y hasta el 70% de la dosis estaba presente en forma de los metabolitos identificados. Tras la administración por vía general, se ha notificado una vida media de entre 3 y 4 horas, pero era algo más prolongada en los varones. Esta diferencia observada no se atribuyó a variaciones de la depuración sistémica, sino a diferencias del volumen de distribución y el peso corporal.

Linealidad o alinealidad

Moxifloxacino: La farmacocinética del moxifloxacino era lineal dentro del intervalo posológico comprendido entre 50 y 800 mg tras la administración de una dosis única por vía oral. Las curvas de concentración plasmática a lo largo del tiempo eran muy similares con todas las dosis, y no se detectó una dependencia significativa de estas.

Dexametasona: Tras la administración oral de dosis comprendidas entre 0,5 y 1,5 mg se observó una farmacocinética lineal en la que el AUC era infraproporcional a la dosis oral.

Relaciones farmacocinética-farmacodinámica

No se ha constatado una relación farmacocinética-farmacodinámica tras la administración por vía tópica ocular.

Poblaciones especiales

Moxifloxacino: Cuando se compararon voluntarios sanos jóvenes y ancianos, el moxifloxacino no mostró una farmacocinética dependiente de la edad ni del sexo.

Dexametasona: La farmacocinética de la dexametasona sistémica no varió significativamente entre los pacientes con insuficiencia renal en comparación con los sujetos normales. La farmacocinética pediátrica varió entre los grupos de edad, pero se observaron variabilidades amplias entre pacientes.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Moxifloxacino: No se han publicado resultados farmacocinéticos en poblaciones pediátricas.

Dexametasona: En las poblaciones pediátricas, la farmacocinética variaba entre los grupos etarios, pero se observaron amplias variabilidades interindividuales.

Disfunción renal

Moxifloxacino: Todo indica que no es necesario ajustar la dosis de moxifloxacino en los pacientes con disfunción renal.

Dexametasona: En los pacientes con disfunción renal, la farmacocinética de la dexametasona administrada por vía general no difería significativamente de la observada en los sujetos normales.

Disfunción hepática

Moxifloxacino: Todo indica que no es necesario ajustar la dosis de moxifloxacino en los pacientes con disfunción hepática de grado leve o moderado. No se ha estudiado la farmacocinética del moxifloxacino en pacientes con insuficiencia hepática severa.

13 Estudios clínicos

La eficacia y la seguridad de Vigadexa están respaldadas por cuatro ensayos clínicos (C-05-12, BRA-05-01, BRA-05-02, BRA-07-02). En un ensayo clínico comparativo de 8 días de duración (C-05-12) llevado a cabo en pacientes de 1 año de edad o mayores ($N = 227$ pacientes) de cualquier raza y sexo, diagnosticados de blefaritis bacteriana, la puntuación clínica media obtenida con moxifloxacino/dexametasona en colirio fue similar a la registrada con moxifloxacino en solución oftálmica al 0,5%. En la visita final del estudio, la puntuación clínica media (suma de los cuatro signos oculares cardinales de la blefaritis bacteriana: escamas o costras en el borde los párpados o las pestañas, eritema palpebral, edema palpebral e hiperemia de la conjuntiva bulbar) era de 3,2 con moxifloxacino/dexametasona en colirio, frente a 3,8 con moxifloxacino al 0,5%.

En un ensayo clínico comparativo de 15 días de duración (BRA-05-01) llevado a cabo en pacientes de 18 años en adelante ($N = 139$ pacientes), tras la cirugía de catarata, moxifloxacino/dexametasona en colirio no fue inferior al moxifloxacino en solución oftálmica al 0,5% + dexametasona fosfato en solución oftálmica al 0,1% respecto al porcentaje de pacientes con una puntuación de cero (entre 0 y 4 células) en la evaluación de la celularidad en la cámara anterior mediante la lámpara de hendidura.

En un ensayo clínico comparativo de 15 días de duración (BRA-05-02) llevado a cabo en pacientes de entre 18 y 50 años ($N = 128$ pacientes), tras una intervención de queratomileusis *in situ* asistida por láser (LASIK), moxifloxacino/dexametasona en colirio no fue inferior a moxifloxacino en solución oftálmica al 0,5% + dexametasona fosfato en solución oftálmica al 0,1% respecto al porcentaje de pacientes con una puntuación de cero (entre 0 y 4 células) en la evaluación de la celularidad en la cámara anterior.

En un ensayo clínico comparativo de 8 días de duración (BRA-07-02) llevado a cabo en pacientes de 18 años en adelante ($N = 102$ pacientes) con inflamación e infección ocular bacteriana (blefaritis, queratitis, conjuntivitis o combinaciones de estas), el moxifloxacino/dexametasona en colirio mostró una eficacia similar a la del moxifloxacino en solución oftálmica al 0,5% + dexametasona fosfato en solución oftálmica al 0,1% respecto a la curación clínica (suma de puntuaciones = 0) en el caso de los 5 signos oculares cardinales.

14 Datos sobre toxicidad preclínica

Según los datos de estudios preclínicos de toxicidad de dosis repetidas, la exposición al moxifloxacino o a la dexametasona tras la administración tópica oftálmica no entraña ningún peligro especial para el ser humano. La dexametasona se considera no genotóxica según una serie de ensayos *in vitro* e *in vivo*.

El moxifloxacino no resultó mutágeno en cuatro cepas bacterianas (TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537) utilizadas en la prueba de Ames de retromutaciones bacterianas en *Salmonella*. Como ocurre con otras fluoroquinolonas, la respuesta positiva observada con el moxifloxacino en la cepa TA 102 utilizando la misma prueba puede deberse a la inhibición de la ADN-girasa. El moxifloxacino no resultó mutágeno en la prueba de mutaciones génicas en células de mamífero realizada con el gen de la HGPRT en CHO. Cuando se realizó la misma prueba en células v79, el resultado fue dudoso. El moxifloxacino resultó clastógeno en la prueba de aberraciones cromosómicas en células v79, pero no indujo síntesis de ADN no programada en cultivos de hepatocitos de rata. No hubo indicios de genotoxicidad *in vivo* ni en una prueba de los micronúcleos ni en una prueba de mutación letal dominante en ratones.

No se dispone de estudios de carcinogénesis con la dexametasona. No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para determinar el poder cancerígeno del moxifloxacino. Sin embargo, en un estudio acelerado con iniciadores y promotores de 38 semanas de duración, el clorhidrato de moxifloxacino no resultó carcinógeno en ratas cuando se administró por vía oral en dosis de 500 mg/kg/d (277 veces superior a la DOMRH basada en el AUC).

La información sobre la toxicidad para el desarrollo figura en el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear. No se han llevado a cabo estudios convencionales de fertilidad con la dexametasona. En un estudio no convencional, la dexametasona aumentó la fertilidad en un modelo de ratas inmaduras estimuladas con gonadotrofinas.

El moxifloxacino no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad de ratas macho y hembra que recibieron dosis orales de hasta 500 mg/kg/d (277 veces superiores a la DOMRH basada en el AUC). Con dosis de 500 mg/kg/d por vía oral se observaron efectos leves sobre la morfología de los espermatozoides (separación de la cabeza y la cola) en ratas macho y sobre el ciclo estral en ratas hembra. En lo que respecta a la fertilidad y el desarrollo embrionario inicial, se consideró que la NOAEL era de 100 mg/kg/d (30 veces superior a la DOMRH basada en el AUC).

Estudios en crías de animales

No se dispone de estudios de toxicidad de la dexametasona en crías de animales.

En un estudio de toxicidad oral en crías de animales llevado a cabo en perros, se observó la aparición de condropatía con dosis de moxifloxacino de 30 mg/kg/d y superiores. Se determinó que la NOAEL era de 10 mg/kg/d (711 veces superior a la DOMRH basada en el AUC).

15 Información farmacéutica

Incompatibilidades

No aplicable.

Precauciones especiales de conservación

No conservar a más de 30 °C. Mantener el frasco perfectamente cerrado cuando no se utilice.

Deseche el producto un mes después de abrir el frasco por primera vez.

Vigadexa debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna especial.

Precauciones especiales de eliminación

Todo el producto que no se haya utilizado y el material de desecho se eliminarán con arreglo a la normativa local.

Naturaleza y contenido del envase

Frasco y cierre de polietileno (2.5ml o 5mL) con tapón de polipropileno.

Fabricado por: Novartis Biociencias S.A., Brasil

Titular: Novartis Pharma AG, Suiza

22-Julio-2021

CCDS TDOC-0051719 v3.0