

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Avalox 400 mg/250 ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 flacone o 1 sacca da 250 ml contengono 400 mg di moxifloxacina (come cloridrato).

1 ml contiene 1,6 mg di moxifloxacina (come cloridrato).

Eccipiente con effetti noti: 250 ml di soluzione per infusione contengono 34 mmol di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Flacone di vetro da 250 ml o sacca di poliolefina riempiti con un minimo di 250 ml di soluzione limpida, di colore giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Avalox è indicato per il trattamento di:

- Polmonite acquisita in comunità (CAP)
- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSSI)

La moxifloxacina deve essere usata solo qualora si consideri inappropriato l'impiego degli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di queste infezioni.

Nel prescrivere una terapia antibiotica si deve fare riferimento alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di 400 mg di moxifloxacina, somministrata per infusione una volta al giorno.

Laddove indicato dal punto di vista clinico, il trattamento endovenoso iniziale può essere seguito dal trattamento orale con moxifloxacina 400 mg compresse.

Negli studi clinici la maggior parte dei pazienti è passata alla terapia orale entro 4 (CAP) o 6 giorni (cSSSI). La durata complessiva raccomandata del trattamento endovenoso e orale è di 7 – 14 giorni per la CAP e di 7 – 21 giorni per le cSSSI.

Insufficienza renale/epatica

Non sono necessari aggiustamenti di dosaggio nei pazienti con insufficienza renale da lieve a severa o nei pazienti in dialisi cronica, cioè emodialisi e dialisi peritoneale ambulatoriale continua (vedere paragrafo 5.2 per maggiori dettagli).

I dati nei pazienti con ridotta funzionalità epatica sono insufficienti (vedere paragrafo 4.3).

Altre categorie particolari di pazienti

Non sono necessari aggiustamenti di dosaggio negli anziani e nei pazienti con basso peso corporeo.

Popolazione pediatrica

La moxifloxacinina è controindicata nei bambini e negli adolescenti in fase di crescita. Nei bambini e negli adolescenti l'efficacia e la sicurezza della moxifloxacinina non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso; **infusione continua della durata di 60 minuti** (vedere anche paragrafo 4.4).

Laddove indicato per particolari motivazioni mediche, la soluzione per infusione può essere somministrata mediante tubo a T, insieme con soluzioni per infusione compatibili (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla moxifloxacinina, ad altri chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Pazienti di età inferiore ai 18 anni.
- Pazienti con un'anamnesi di malattia/disturbo dei tendini correlata al trattamento con chinoloni.

Sia nelle sperimentazioni precliniche che nell'uomo, in seguito ad esposizione alla moxifloxacinina sono state osservate modificazioni nell'elettrofisiologia cardiaca, sotto forma di prolungamento dell'intervallo QT. Per ragioni di sicurezza, la moxifloxacinina è pertanto controindicata nei pazienti con:

- Documentato prolungamento del QT congenito o acquisito
- Alterazioni elettrolitiche, in particolare ipokaliemia non corretta
- Bradicardia clinicamente rilevante
- Insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra, clinicamente rilevante
- Anamnesi di aritmie sintomatiche

La moxifloxacinina non deve essere impiegata contemporaneamente ad altri farmaci che prolungano l'intervallo QT (vedere anche paragrafo 4.5).

Per insufficienza di dati clinici la moxifloxacinina è controindicata anche nei pazienti con ridotta funzionalità epatica (Child Pugh C) e nei pazienti con incremento delle transaminasi > 5 x il limite superiore di normalità.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso della moxifloxacinina deve essere evitato nei pazienti che in passato hanno manifestato reazioni avverse gravi durante l'uso di medicinali contenenti chinoloni o fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento di questi pazienti con la moxifloxacinina deve essere iniziato soltanto in assenza di opzioni terapeutiche alternative e dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere anche paragrafo 4.3).

Il beneficio di un trattamento con moxifloxacinina specialmente nel caso di infezioni con un basso livello di gravità deve essere valutato con le informazioni contenute nel paragrafo "Avvertenze e precauzioni d'impiego".

Prolungamento dell'intervallo QTc e condizioni cliniche potenzialmente correlate

In alcuni pazienti la moxifloxacina ha determinato un prolungamento dell'intervallo QTc dell'elettrocardiogramma. L'entità del prolungamento del QT può aumentare con l'aumento delle concentrazioni plasmatiche in seguito ad infusione endovenosa rapida. Pertanto, la durata dell'infusione non deve essere inferiore ai 60 minuti raccomandati e non deve essere superata la dose endovenosa di 400 mg una volta al giorno. Per maggiori dettagli vedere sotto e consultare i paragrafi 4.3 e 4.5.

Il trattamento con moxifloxacina deve essere interrotto qualora, durante il trattamento, si manifestino segni o sintomi che possono essere associati ad aritmia cardiaca, accompagnati o meno da alterazioni elettrocardiografiche. La moxifloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con ogni condizione che predisponga alle aritmie cardiache (ad es. l'ischemia acuta del miocardio), poiché questi pazienti possono presentare un rischio più elevato di aritmie ventricolari (compresa la torsione di punta) e di arresto cardiaco. Vedere anche paragrafi 4.3 e 4.5.

La moxifloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono medicinali in grado di ridurre i livelli di potassio. Vedere anche paragrafi 4.3 e 4.5.

La moxifloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono medicinali in grado di indurre bradicardia clinicamente significativa. Vedere anche paragrafo 4.3.

Le donne e le persone anziane possono essere più sensibili agli effetti dei medicinali che prolungano il QTc come la moxifloxacina e richiedono pertanto particolare cautela.

Reazioni di ipersensibilità/allergiche

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità e allergiche per i fluorochinoloni, inclusa la moxifloxacina dopo la prima somministrazione. Le reazioni anafilattiche possono progredire fino a uno shock, potenzialmente letale, anche dopo la prima somministrazione. In caso di manifestazione di gravi reazioni di ipersensibilità è necessario interrompere la somministrazione di moxifloxacina ed iniziare un trattamento idoneo (ad esempio, un trattamento per lo shock).

Gravi patologie epatiche

Con la moxifloxacina, sono stati segnalati casi di epatite fulminante, potenzialmente esitanti in insufficienza epatica (compresi casi fatali) (vedere paragrafo 4.8). Si deve raccomandare ai pazienti di contattare il medico prima di proseguire il trattamento, qualora compaiano segni e sintomi di epatopatia fulminante, quali astenia a rapida evoluzione associata ad ittero, urine scure, diatesi emorragica o encefalopatia epatica.

Qualora vi siano indicazioni di disfunzione epatica si devono eseguire prove/indagini di funzionalità epatica.

Gravi reazioni cutanee bollose

Con la moxifloxacina, sono stati riportati casi di reazioni cutanee bollose, quali la sindrome di Stevens-Johnson o la necrolisi epidermica tossica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere invitati a rivolgersi immediatamente al medico prima di continuare il trattamento, in caso di comparsa di reazioni cutanee e/o a carico delle mucose.

Pazienti con predisposizione alle convulsioni

È noto che i chinoloni possono provocare convulsioni. Il prodotto deve essere usato con cautela nei pazienti con disturbi del SNC od in presenza di altri fattori di rischio che possono predisporre alle convulsioni o abbassare la soglia convulsiva. Qualora si manifestino convulsioni, il trattamento con moxifloxacina deve essere interrotto e devono essere adottate appropriate misure terapeutiche.

Reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate, disabilitanti e potenzialmente irreversibili

Casi molto rari di reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta

multipli (muscoloscheletrico, nervoso, psichiatrico e sensorio), sono stati segnalati in pazienti che ricevevano chinoloni e fluorochinoloni, indipendentemente dall'età e da fattori di rischio preesistenti. La somministrazione di moxifloxacina deve essere interrotta immediatamente ai primi segni o sintomi di qualsiasi reazione avversa grave e i pazienti devono essere avvisati di consultare il medico prescrittore.

Neuropatia periferica

Casi di polineuropatia sensoriale o sensitivo-motoria con conseguente parestesia, ipoestesia, disestesia o debolezza sono stati segnalati in pazienti trattati con chinoloni e fluorochinoloni. I pazienti in trattamento con moxifloxacina devono essere avvisati di informare il medico prima di proseguire il trattamento qualora si manifestino sintomi di neuropatia quali dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento o debolezza, in modo da evitare l'insorgenza di una condizione potenzialmente irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni psichiatriche

Anche dopo la prima somministrazione di chinoloni, compresa la moxifloxacina, possono manifestarsi reazioni psichiatriche. In casi molto rari la depressione o le reazioni psicotiche possono evolvere in pensieri suicidari e comportamenti di tipo autoaggressivo, come i tentativi di suicidio (vedere paragrafo 4.8). Qualora il paziente sviluppi tali reazioni, il trattamento con moxifloxacina deve essere interrotto e devono essere adottate appropriate misure terapeutiche. Si raccomanda cautela, se si deve usare la moxifloxacina in pazienti psicotici o in pazienti con anamnesi di malattia psichiatrica.

Diarrea e colite associata ad antibiotici

Con l'uso di antibiotici ad ampio spettro, compresa la moxifloxacina, sono stati segnalati casi di diarrea e colite associate ad antibiotici, compresa la colite pseudomembranosa e la diarrea associata a *Clostridium difficile*, la cui gravità può variare dalla diarrea lieve alla colite fatale. Pertanto, è importante che questa diagnosi venga presa in considerazione nei pazienti che sviluppino grave diarrea durante o dopo l'uso di moxifloxacina. Qualora si sospetti, o venga confermata, una diarrea o una colite associata ad antibiotici, il trattamento in corso con agenti antibatterici, compresa la moxifloxacina, deve essere interrotto e devono essere instaurate immediatamente misure terapeutiche adeguate. Inoltre, è necessario intraprendere opportune misure di controllo dell'infezione, per ridurre il rischio di trasmissione. I farmaci che inibiscono la peristalsi sono controindicati nei pazienti che sviluppano grave diarrea.

Pazienti affetti da miastenia grave

La moxifloxacina dev'essere usata con cautela nei pazienti con miastenia grave, perché si può verificare una esacerbazione dei sintomi.

Tendinite e rottura dei tendini

Tendiniti e rotture di tendine (in particolare, ma non solo, a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterali, possono manifestarsi già entro 48 ore dopo l'inizio del trattamento con chinoloni e fluorochinoloni e sono state segnalate fino a diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.3 e 4.8). Il rischio di tendinite e rottura di tendine è maggiore nei pazienti anziani, nei pazienti con compromissione renale, nei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi e in quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi. Pertanto, l'uso concomitante di corticosteroidi deve essere evitato.

Ai primi segni di tendinite (per es. gonfiore con dolore, infiammazione), il trattamento con moxifloxacina deve essere interrotto e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. L'arto o gli arti affetti devono essere adeguatamente trattati (per es. immobilizzazione). I corticosteroidi non devono essere usati in presenza di segni di tendinopatia.

Aneurisma dell'aorta e dissecazione

Studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissecazione dell'aorta dopo l'assunzione di fluorochinoloni, specialmente nella popolazione anziana.

Pertanto, i fluorochinoloni devono essere utilizzati unicamente dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche per i pazienti

con un'anamnesi familiare positiva per casi di aneurisma, o per i pazienti a cui è stato diagnosticato in precedenza un aneurisma aortico e/o una dissezione dell'aorta, oppure in presenza di altri fattori di rischio o condizioni che predispongono all'aneurisma e alla dissezione dell'aorta (ad esempio sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos vascolare, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, sindrome di Behcet, ipertensione, aterosclerosi nota).

In caso di dolori improvvisi all'addome, al torace o alla schiena, i pazienti devono essere avvisati della necessità di consultare immediatamente un medico al pronto soccorso.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

I pazienti anziani con disturbi renali devono usare con cautela la moxifloxacina qualora non siano in grado di mantenere un adeguato apporto idrico, poiché la disidratazione può accrescere il rischio d'insufficienza renale.

Disturbi visivi

Se si constata un indebolimento della vista o qualsiasi altro effetto a carico degli occhi, deve essere consultato immediatamente un oculista (vedere paragrafi 4.7 e 4.8).

Disglicemia

Come per tutti gli altri fluorochinoloni, sono stati riportati dei disturbi della glicemia che includono sia l'ipoglicemia che l'iperglicemia con la moxifloxacina (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti trattati con moxifloxacina le alterazioni della glicemia si manifestano soprattutto in pazienti anziani diabetici in trattamento concomitante con un agente ipoglicemico orale (es. sulfanilurea) o con l'insulina. Sono stati riportati casi di coma ipoglicemico. Nei pazienti diabetici viene raccomandato un accurato monitoraggio della glicemia.

Prevenzione delle reazioni di fotosensibilità

I chinoloni hanno mostrato di provocare reazioni di fotosensibilità nei pazienti. Tuttavia, dagli studi è emerso che la moxifloxacina presenta un rischio inferiore di indurre fotosensibilità. Nonostante ciò, è opportuno consigliare ai pazienti di evitare, durante il trattamento con moxifloxacina, l'esposizione ai raggi UV e quella intensa e/o prolungata alla luce solare.

Pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

I pazienti con anamnesi familiare di, o affetti da, deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, possono andare incontro a reazioni emolitiche se trattati con chinoloni. Pertanto, la moxifloxacina deve essere usata con cautela in questi pazienti.

Inflammatione del tessuto peri-arterioso

La moxifloxacina soluzione per infusione deve essere somministrata esclusivamente per via endovenosa. Dev'essere evitata la somministrazione endoarteriosa in quanto gli studi preclinici hanno dimostrato infiammazione del tessuto peri-arterioso in seguito ad infusione per questa via.

Pazienti con particolari tipi di infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSSI)

L'efficacia clinica della moxifloxacina nel trattamento di infezioni da ustioni gravi, fasciti, ascessi maggiori ed infezioni di piede diabetico con osteomielite non è stata dimostrata.

Interferenza con prove biologiche

La terapia con moxifloxacina può interferire con gli esami colturali per *Mycobacterium* spp. per soppressione della crescita micobatterica dando luogo a risultati falsi negativi nei campioni presi da pazienti in corso di trattamento con moxifloxacina.

Pazienti con infezioni da MRSA

La moxifloxacina non è raccomandata per il trattamento di infezioni sostenute da MRSA. In caso di infezione da MRSA sospetta o confermata, deve essere iniziato il trattamento con un antibatterico appropriato (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

A causa degli effetti avversi sulla cartilagine negli animali giovani (vedere paragrafo 5.3), l'uso della moxifloxacina nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Informazioni sugli eccipienti

Questo medicinale contiene 787 mg (circa 34 mmol) di sodio per fiala con 250 ml di soluzione per infusione, equivalenti a 39,35% della dose massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni con medicinali

Non è possibile escludere un effetto additivo sull'intervallo QT da parte della moxifloxacina e di altri medicinali in grado di prolungare l'intervallo QTc. Questo effetto può determinare un incremento del rischio di aritmie ventricolari, compresa la torsione di punta. Pertanto, la co-somministrazione della moxifloxacina con i seguenti medicinali è controindicata (vedere anche paragrafo 4.3):

- antiaritmici di classe IA (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- antipsicotici (ad es. fenotiazine, pimozide, sertindolo, aloperidolo, sultopride)
- antidepressivi triciclici
- alcuni antimicrobici (saquinavir, sparfloxacina, eritromicina e.v., pentamidina, antimalarici, in particolare alofantrina)
- alcuni antistaminici (terfenadina, astemizolo, mizolastina)
- altri (cisapride, vincamina e.v., bepridile, difemanile).

La moxifloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono medicinali in grado di ridurre i livelli di potassio (per esempio diuretici dell'ansa e tiazidici, lassativi e clisteri [ad alte dosi], corticosteroidi, amfotericina B) o medicinali associati con bradicardia clinicamente significativa.

Dopo somministrazione ripetuta in volontari sani, la moxifloxacina ha provocato un incremento della C_{max} della digossina pari a circa il 30%, senza influenzarne l'AUC o le concentrazioni minime. Non è necessaria alcuna precauzione per l'impiego con digossina.

Negli studi condotti in volontari diabetici, la somministrazione concomitante di moxifloxacina per via orale e glibenclamide ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di picco della glibenclamide del 21% circa. L'associazione di glibenclamide e moxifloxacina può teoricamente dare luogo a lieve e transitoria iperglicemia. Tuttavia, le modificazioni osservate nella farmacocinetica della glibenclamide non hanno determinato modificazioni dei parametri farmacodinamici (glicemia, insulinemia). Pertanto non si è osservata un'interazione clinicamente rilevante tra moxifloxacina e glibenclamide.

Alterazioni dell'INR

Sono stati segnalati numerosi casi d'incremento dell'attività degli anticoagulanti orali in pazienti che ricevevano agenti antibatterici, in particolare fluorochinoloni, macrolidi, tetracicline, cotrimoxazolo ed alcune cefalosporine. Lo stato infettivo ed infiammatorio, nonché l'età e le condizioni generali del paziente, sembrano costituire dei fattori di rischio. In tali circostanze, risulta difficile valutare se il disordine dell'INR (rapporto standardizzato internazionale) sia stato provocato dall'infezione o dalla terapia. Una misura precauzionale è rappresentata da un monitoraggio più frequente dell'INR. Se necessario, il dosaggio dell'anticoagulante orale deve essere opportunamente adattato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che non ci sono interazioni in seguito a somministrazione concomitante di moxifloxacina con: ranitidina, probenecid, contraccettivi orali, supplementi di calcio, morfina per via parenterale, teofillina, ciclosporina o itraconazolo.

Gli studi *in vitro* con enzimi del citocromo P-450 umani, hanno supportato questi dati. Alla luce di questi risultati, un'interazione metabolica mediata dagli enzimi del citocromo P-450 è improbabile.

Interazione con il cibo

La moxifloxacina non dà luogo a interazioni clinicamente rilevanti con il cibo, compresi latte e derivati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamentoGravidanza

La sicurezza della moxifloxacina in gravidanza non è stata valutata nell'uomo. Gli studi animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. A causa del rischio sperimentale di lesioni causate dai fluorochinoloni sulla cartilagine delle articolazioni portanti degli animali in accrescimento e le lesioni articolari reversibili descritte in bambini che avevano assunto fluorochinoloni, la moxifloxacina non deve essere somministrata in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento al seno

Non sono disponibili dati sull'uso in allattamento o sulle donne in allattamento. I dati preclinici indicano che piccole quantità di moxifloxacina passano nel latte. In assenza di dati sull'uomo, ed a causa del rischio sperimentale, di lesioni causate dai fluorochinoloni sulla cartilagine delle articolazioni portanti degli animali in accrescimento, l'allattamento al seno è controindicato durante la terapia con moxifloxacina (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Studi sugli animali non hanno indicato compromissione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti della moxifloxacina sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia i fluorochinoloni, compresa la moxifloxacina, possono provocare una compromissione della capacità del paziente di guidare veicoli o azionare macchinari, a causa delle reazioni a carico del SNC (ad es. capogiro, perdita acuta temporanea della vista, vedere paragrafo 4.8) o perdita di coscienza acuta e di breve durata (sincope, vedere paragrafo 4.8). Deve essere consigliato ai pazienti di osservare le loro reazioni alla moxifloxacina prima di guidare veicoli o azionare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nella seguente tabella sono riportate le reazioni avverse osservate negli studi clinici e ricavate dalle segnalazioni *post-marketing* con la moxifloxacina, somministrata per via endovenosa od orale alla dose di 400 mg al giorno (solo via endovenosa, sequenziale [endovenosa/orale] e orale), classificate per frequenza.

Con l'eccezione della nausea e della diarrea, tutte le reazioni avverse sono state osservate con frequenze inferiori al 3%.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le frequenze sono definite come:

- comune ($\geq 1/100$, $<1/10$)
- non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$)
- raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- molto raro ($< 1/10.000$).

Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA	Comune	Non Comune	Raro	Molto Raro
Infezioni ed infestazioni	Superinfezioni da batteri resistenti o funghi, come la candidosi orale e vaginale			
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia Leucopenia/e Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia Eosinofilia ematica Prolungamento del tempo di protrombina / incremento del INR		Incremento del livello di protrombina / riduzione del INR Agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario		Reazione allergica (vedere paragrafo 4.4)	Anafilassi, compreso lo shock in casi molto rari pericoloso per la vita (vedere paragrafo 4.4) Edema allergico / angioedema (compreso l'edema laringeo, potenzialmente pericoloso per la vita, vedere paragrafo 4.4)	

Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA	Comune	Non Comune	Raro	Molto Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperlipemia	Iperglicemia Iperuricemia	Ipoglicemia
Disturbi psichiatrici*		Reazioni ansiose Iperattività psicomotoria / agitazione	Labilità emotiva Depressione (che in casi molto rari può evolvere a comportamenti di tipo autoaggressivo, come ideazione suicidaria, pensieri suicidari o tentativi di suicidio, vedere paragrafo 4.4) Allucinazione	Depersonalizzazione Reazioni psicotiche (che possono evolvere a comportamenti di tipo autoaggressivo, come ideazione suicidaria, pensieri suicidari o tentativi di suicidio, vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso*	Cefalea Capogiro	Parestesia e Disestesia Disturbi del gusto (compresa, in casi molto rari, l'ageusia) Confusione e disorientamento o Disturbi del sonno (prevalentemente insonnia) Tremore Vertigine Sonnolenza	Ipoestesia Disturbi dell'olfatto (compresa l'anosmia) Alterazione dell'attività onirica Alterazione della coordinazione (compresi i disturbi della deambulazione, specialmente dovuti a capogiro o vertigine) Convulsioni compreso il grande male (vedere paragrafo 4.4) Disturbi dell'attenzione Disturbi del linguaggio Amnesia Neuropatia periferica e polineuropatia	Iperestesia
Patologie dell'occhio*		Disturbi visivi, compresa la diplopia e la visione offuscata (specialmente in corso di reazioni a carico del SNC, vedere paragrafo 4.4)	Fotofobia	Perdita temporanea della vista (specialmente in corso di reazioni a carico del SNC, vedere paragrafi 4.4 e 4.7) Uveiti e transilluminazioni e dell'iride bilaterale acuta (vedere paragrafo 4.4)

Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA	Comune	Non Comune	Raro	Molto Raro
Patologie dell'orecchio e del labirinto*			Tinnito Calo dell'udito, compresa la sordità (solitamente reversibile)	
Patologie cardiache	Prolungamento del tratto QT in pazienti con ipokaliemia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)	Prolungamento del tratto QT (vedere paragrafo 4.4) Palpitazioni Tachicardia Fibrillazione atriale Angina pectoris	Tachiaritmie ventricolari Sincope (cioè perdita di coscienza acuta e di breve durata)	Aritmie aspecifiche Torsione di punta (vedere paragrafo 4.4) Arresto cardiaco (vedere paragrafo 4.4)
Patologie vascolari		Vasodilatazione	Ipertensione Ipotensione	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea (comprese condizioni asmatiche)		
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Diarrea	Riduzione dell'appetito e dell'assunzione di cibo Costipazione Dispepsia Flatulenza Gastrite Incremento dell'amilasi	Disfagia Stomatite Colite da antibiotici (compresa la colite pseudomembranosa, in casi molto rari associata a complicanze pericolose per la vita, vedere paragrafo 4.4)	
Patologie epatobiliari	Incremento delle transaminasi	Riduzione della funzionalità epatica (compreso l'incremento della LDH) Incremento della bilirubina Incremento della gamma-glutamyl-transferasi Incremento della fosfatasi alcalina ematica	Ittero Epatite (prevalentemente colestatica)	Epatite fulminante, che può esitare in insufficienza epatica pericolosa per la vita (compresi casi fatali, vedere paragrafo 4.4)

Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA	Comune	Non Comune	Raro	Molto Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Eruzione cutanea Orticaria Secchezza della cute		Reazioni cutanee bollose, come la sindrome di Stevens-Johnson o la necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolose per la vita, vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*		Artralgia Mialgia	Tendinite (vedere paragrafo 4.4) Crampi muscolari Spasmi muscolari Debolezza muscolare	Rottura di tendine (vedere paragrafo 4.4) Artrite Rigidità muscolare Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)
Patologie renali e urinarie		Disidratazione	Ridotta funzionalità renale (compreso l'incremento dell'azoto ureico e della creatinina) Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*	Reazioni nella sede d'iniezione e d'infusione	Sensazione d'indisposizione e (prevalentemente astenia o fatica) Condizioni dolorose (compresi dolore lombare, toracico, pelvico ed alle estremità) Sudorazione Trombo(flebite) nella sede di iniezione	Edema	

*Casi molto rari di reazioni al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (incluse reazioni quali tendinite, rottura di tendine, artralgia, dolore gli arti, disturbi della deambulazione, neuropatie associate a parestesia, depressione, affaticamento, compromissione della memoria, disturbi del sonno e alterazione dell'udito, della vista, del gusto e dell'olfatto), sono stati segnalati in associazione con l'uso di chinoloni e fluorochinoloni, in alcuni casi indipendentemente da fattori di rischio preesistenti (vedere paragrafo 4.4).

I seguenti effetti indesiderati rientrano in una categoria di frequenza superiore nei sottogruppi di pazienti che hanno ricevuto una terapia endovenosa, seguita o meno da terapia orale:

Comune: Incremento della gamma-glutamyl-transferasi

Non comune: Tachiaritmie ventricolari, ipotensione, edema, colite da antibiotici (compresa la colite pseudomembranosa, in casi molto rari associata a complicanze pericolose per la vita, vedere paragrafo 4.4), convulsioni compreso il grande male (vedere paragrafo 4.4), allucinazioni, ridotta funzionalità renale (compreso l'incremento dell'azoto ureico e della creatinina), insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

Casi molto rari dei seguenti effetti indesiderati, che non si può escludere possano verificarsi anche durante il trattamento con moxifloxacina, sono stati segnalati con altri fluorochinoloni: aumento della pressione intracranica (incluso lo *pseudotumor cerebri*), ipernatremia, ipercalcemia, anemia emolitica, rhabdomiolisi, reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Questo permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono raccomandate contromisure specifiche in caso di sovradosaggio accidentale. In caso di sovradosaggio si deve in generale praticare un trattamento sintomatico. Deve essere effettuato monitoraggio elettrocardiografico, per la possibilità di un prolungamento dell'intervallo QT. La somministrazione concomitante di carbone con una dose di 400 mg di moxifloxacina orale o endovenosa riduce la biodisponibilità sistemica del farmaco rispettivamente di oltre l'80%. L'impiego di carbone in fase precoce di assorbimento può essere utile per impedire un eccessivo incremento nell'esposizione sistemica alla moxifloxacina nei casi di sovradosaggio orale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici chinolonici, fluorochinoloni, codice ATC J01MA 14.

Meccanismo d'azione

La moxifloxacina inibisce le topoisomerasi batteriche di tipo II (DNA girasi e topoisomerasi IV), necessarie per la replicazione, trascrizione e riparazione del DNA batterico.

PK/PD

I fluorochinoloni presentano una batteriocidia dipendente dalla concentrazione. Gli studi farmacodinamici con i fluorochinoloni nei modelli di infezione nell'animale e gli studi nell'uomo indicano che l'efficacia è determinata principalmente dal rapporto AUC_{24}/MIC .

Meccanismo di resistenza

La resistenza ai fluorochinoloni può essere il risultato di mutazioni nella DNA girasi e nella topoisomerasi IV. Altri meccanismi possono consistere nell'iperespressione di pompe di efflusso, nell'impermeabilità e nella protezione della DNA girasi mediata dalle proteine. È prevedibile che si verifichi resistenza crociata tra la moxifloxacina e gli altri fluorochinoloni.

L'attività della moxifloxacina non è influenzata dai meccanismi di resistenza specifici per gli antibatterici di altre classi.

“Breakpoint”

“Breakpoint” di sensibilità clinici EUCAST e prove di diffusione su disco, in termini di MIC, per la moxifloxacin (01.01.2012):

Microrganismo	Sensibile	Resistente
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> Gruppi A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
“Breakpoint” non correlati alla specie*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* I “breakpoint” non correlati alla specie sono stati determinati principalmente sulla base di dati farmacocinetici/farmacodinamici e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC per specifiche specie. Devono essere usati solo per specie cui non sia stato assegnato un “breakpoint” specie-specifico e non per specie nelle quali non siano ancora stati stabiliti criteri interpretativi.		

Sensibilità microbiologica

La prevalenza di resistenza acquisita, per specie selezionate, può variare sia nelle diverse aree geografiche che nel tempo. Pertanto si devono conoscere i dati locali di resistenza, in particolare per il trattamento di infezioni gravi. Se necessario, si deve ricorrere al parere di un esperto laddove la prevalenza locale di resistenza sia tale da rendere discutibile l'utilità del farmaco, per lo meno in certi tipi di infezioni.

Specie comunemente sensibili
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Staphylococcus aureus</i> *+ <i>Streptococcus agalactiae</i> (Gruppo B) <i>Streptococcus gruppo milleri</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> e <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Gruppo A) Gruppo <i>Streptococcus viridans</i> (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
<u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Microrganismi anaerobi</u> <i>Prevotella</i> spp.
<u>“Altri” microrganismi</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> *
<u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Microrganismi anaerobi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> *
Microrganismi intrinsecamente resistenti
<u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* L'attività è stata dimostrata in modo soddisfacente negli studi clinici. + Lo <i>S. aureus</i> meticillino-resistente ha un'elevata probabilità di resistenza ai fluorochinoloni. Per lo <i>S. aureus</i> meticillino-resistente è stato riportato un tasso di resistenza alla moxifloxacina > 50%. # I ceppi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) sono generalmente resistenti anche ai fluorochinoloni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e biodisponibilità

Dopo un'infusione endovenosa singola di 400 mg della durata di 1 ora, sono state osservate concentrazioni plasmatiche di picco pari a 4,1 mg/l al termine dell'infusione. Queste concentrazioni sono mediamente superiori di circa il 26% rispetto a quelle osservate dopo somministrazione orale (3,1 mg/ml). Il valore dell'AUC di circa 39 mg· h/l dopo somministrazione e.v. è solo lievemente superiore a quello osservato dopo somministrazione orale (35 mg· h/l), coerentemente con la biodisponibilità assoluta, approssimativamente pari al 91%.

Non c'è necessità di aggiustamento della dose di moxifloxacina endovenosa in relazione all'età o al sesso del paziente.

La farmacocinetica è lineare nell'intervallo fra 50 e 1200 mg in dose singola orale, fino a 600 mg in dose singola endovenosa e fino a 600 mg una volta al giorno per 10 giorni.

Distribuzione

La moxifloxacina si distribuisce rapidamente negli spazi extravascolari. Il volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) è pari a circa 2 l/kg. Gli esperimenti *in vitro* ed *ex vivo* hanno dimostrato un legame proteico di circa il 40-42% indipendentemente dalla concentrazione del farmaco. La moxifloxacina si lega soprattutto all'albumina sierica.

Concentrazioni massime di 5,4 mg/kg e 20,7 mg/l (media geometrica) sono state raggiunte 2,2 ore dopo una dose orale, rispettivamente nella mucosa bronchiale e nel fluido di rivestimento epiteliale. La corrispondente concentrazione di picco nei macrofagi alveolari era di 56,7 mg/kg. Nel fluido di bolla (essudato cutaneo) sono state osservate concentrazioni di 1,75 mg/l 10 ore dopo la somministrazione endovenosa. Nel fluido interstiziale i profili concentrazione/tempo del farmaco libero erano simili a quelli del plasma, con concentrazioni di picco del farmaco libero di 1,0 mg/l (media geometrica) dopo 1,8 ore da una dose endovenosa.

Biotrasformazione

La moxifloxacina va incontro a biotrasformazione di fase II e viene escreta per via renale (circa il 40%) e biliare/fecale (circa il 60%) sia come farmaco immodificato che in forma di un solfo-composto (M1) e di un glucuronide (M2). M1 ed M2 sono gli unici metaboliti importanti nell'uomo, ed entrambi sono microbiologicamente inattivi.

Negli studi clinici di Fase I e negli studi *in vitro* non sono state osservate interazioni farmacocinetiche di tipo metabolico con farmaci soggetti a biotrasformazione di fase I dipendente dal citocromo P-450. Non c'è indicazione di un metabolismo ossidativo.

Eliminazione

La moxifloxacina viene eliminata dal plasma con un'emivita terminale media di circa 12 ore. La clearance corporea totale media apparente dopo una dose di 400 mg è compresa tra 179 e 246 ml/min. In seguito a un'infusione di 400 mg circa il 22% del farmaco immodificato è stato recuperato dalle urine e circa il 26% dalle feci. Complessivamente (tra farmaco immodificato e metaboliti), dopo somministrazione endovenosa, è stato recuperato circa il 98% della dose. La clearance renale è di circa 24 - 53 ml/min, suggerendo un parziale riassorbimento tubulare del farmaco dai reni. La somministrazione concomitante di moxifloxacina e ranitidina o probenecid non modifica la clearance renale del farmaco immodificato.

Compromissione renale

Le caratteristiche farmacocinetiche della moxifloxacina non sono significativamente diverse nei pazienti con alterazione della funzionalità renale (fino ad una clearance della creatinina > 20 ml/min/1,73 m²). Al decrescere della funzionalità renale, le concentrazioni del metabolita M2 (glucuronide) aumentano fino ad un fattore di 2,5 (con una clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m²).

Compromissione epatica

Sulla base degli studi farmacocinetici condotti fino ad oggi nei pazienti con insufficienza epatica (Child Pugh A, B) non è possibile stabilire se vi siano differenze rispetto ai volontari sani. La compromissione della funzionalità epatica era associata ad una più elevata esposizione ad M1 nel plasma, mentre l'esposizione al farmaco immodificato era paragonabile a quella osservata nei volontari sani. Non si ha sufficiente esperienza nell'impiego clinico della moxifloxacina in pazienti con ridotta funzionalità epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi convenzionali a dosi ripetute, la moxifloxacina ha mostrato tossicità ematologica ed epatica nei roditori e nei non roditori. Nelle scimmie sono stati osservati effetti tossici a carico del SNC. Questi effetti si sono manifestati dopo somministrazione di alte dosi di moxifloxacina o dopo trattamento prolungato.

Nel cane, dosi orali elevate (≥ 60 mg/kg), che davano luogo a concentrazioni plasmatiche ≥ 20 mg/l, hanno provocato alterazioni nell'elettroretinogramma e, in casi isolati, atrofia della retina.

Dopo somministrazione endovenosa, i reperti indicativi di tossicità sistemica erano più pronunciati quando la moxifloxacin veniva somministrata per iniezione in bolo (45 mg/kg), mentre non si manifestavano quando la moxifloxacin (40 mg/kg) veniva somministrata per infusione lenta della durata di 50 minuti.

Dopo iniezione endoarteriosa, sono state osservate alterazioni di tipo infiammatorio a carico del tessuto peri-arterioso. Pertanto, la somministrazione endoarteriosa deve essere evitata.

La moxifloxacin è risultata genotossica nei test *in vitro* che utilizzano batteri o cellule di mammifero. Nei test *in vivo*, non si sono avute prove di genotossicità, nonostante il fatto che siano state impiegate dosi di moxifloxacin molto alte. La moxifloxacin non è risultata cancerogena in uno studio di iniziazione-promozione nel ratto.

In vitro, la moxifloxacin ha mostrato di influenzare l'elettrofisiologia cardiaca in modo tale da poter provocare, anche se ad alte concentrazioni, un prolungamento dell'intervallo QT.

Dopo somministrazione endovenosa di moxifloxacin al cane (30 mg/kg infusi in 15, 30 o 60 minuti), l'entità del prolungamento QT è risultata chiaramente dipendente dalla velocità d'infusione, nel senso che quanto più breve era la durata dell'infusione tanto più pronunciato era il prolungamento dell'intervallo QT. Non si è osservato alcun prolungamento dell'intervallo QT, quando una dose di 30 mg/kg è stata infusa in 60 minuti.

Gli studi sulla riproduzione eseguiti nei ratti, nei conigli e nelle scimmie indicano che si verifica un passaggio di moxifloxacin attraverso la placenta. Gli studi nei ratti (p.o. ed e.v.) e nelle scimmie (p.o.) non hanno fornito prove di teratogenicità o di compromissione della fertilità in seguito alla somministrazione di moxifloxacin. Nei feti di coniglio, si è osservato un modesto aumento di incidenza di malformazioni vertebrali e costali, ma solo a un dosaggio (20 mg/kg e.v.) che era associato a grave tossicità materna. Si è riscontrato un aumento nell'incidenza di aborti nella scimmia e nel coniglio, a concentrazioni plasmatiche corrispondenti a quelle terapeutiche nell'uomo.

È noto che i chinoloni, compresa la moxifloxacin, inducono lesioni nella cartilagine delle articolazioni sinoviali maggiori negli animali in accrescimento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Le seguenti soluzioni per infusione sono incompatibili con la moxifloxacin soluzione per infusione:
Soluzioni di sodio cloruro 10% e 20%
Soluzioni di sodio bicarbonato 4,2% e 8,4%
Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Sacca di poliolefina: 3 anni

Flacone di vetro: 5 anni

Il prodotto dev'essere usato immediatamente dopo l'apertura e/o la diluizione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura inferiore ai 15°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sacche di poliolefina con raccordo di polipropilene, sigillate in un involucro di alluminio. Confezione da 250 ml disponibile in astucci di cartone da 5 e 12 sacche.

Flaconi di vetro incolore (tipo 2) con tappo di gomma clorobutilica o bromobutilica. Il flacone da 250 ml è disponibile in confezioni da 1 flacone e in confezioni multiple contenenti 5 flaconi (5 confezioni da 1 flacone).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale è solo monouso. L'eventuale soluzione non utilizzata dev'essere eliminata.

Le seguenti soluzioni per infusione sono risultate compatibili con la moxifloxacina 400 mg soluzione per infusione:

acqua per preparazioni iniettabili, sodio cloruro 0,9%, sodio cloruro 1 molare, glucosio 5%/10%/40%, xilitolo 20%, soluzione di Ringer, soluzione di sodio lattato composto (soluzione di Hartmann, soluzione di Ringer lattato).

La moxifloxacina soluzione per infusione non dev'essere infusa insieme con altri farmaci.

Non utilizzare in presenza di particelle visibili o se la soluzione è torbida.

In caso di conservazione del prodotto a basse temperature si può verificare precipitazione del soluto il quale si ridissolverà a temperatura ambiente. Pertanto si raccomanda di non conservare la soluzione per infusione a temperatura inferiore ai 15°C.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A.
Viale Certosa, 130
20156 Milano
Tel: 02 3978 1
Fax: 02 3978 3055
bhc.ra@bayer.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Avalox 400 mg/250 ml soluzione per infusione 5 sacche AIC 034436170
Avalox 400 mg/250 ml soluzione per infusione 12 sacche AIC 034436182
Avalox 400 mg/250 ml soluzione per infusione 1 flacone AIC 034436194
Avalox 400 mg/250 ml soluzione per infusione 5 flaconi AIC 034436206

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Gennaio 2011

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Avalox 400 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa rivestita con film contiene 400 mg di moxifloxacina (come cloridrato).

Eccipiente ad effetto noto: la compressa rivestita con film contiene 68 mg di lattosio monoidrato (pari a 66,56 mg di lattosio) (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

Compresa rivestita con film di colore rosso spento, di forma oblunga convessa con sfaccettatura, di dimensione di 17 x 7 mm e contrassegnate con "M400" su un lato e "BAYER" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Avalox 400 mg compresse rivestite con film è indicato, nei pazienti di almeno 18 anni di età, per il trattamento delle seguenti infezioni batteriche sostenute da batteri sensibili alla moxifloxacina (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Nelle seguenti indicazioni la moxifloxacina deve essere usata soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni è considerato inadeguato:

- Sinusite acuta batterica
- Esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva, inclusa la bronchite

Nelle seguenti indicazioni, la moxifloxacina deve essere usata soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di queste infezioni è considerato inadeguato o quando questi hanno fallito:

- Polmonite acquisita in comunità, con l'esclusione delle forme gravi
- Malattia infiammatoria pelvica lieve o moderata (cioè infezioni del tratto superiore dell'apparato genitale femminile, comprese la salpingite e l'endometrite), non associata ad accesso tubo-ovarico o pelvico.

Avalox 400 mg compresse rivestite con film non è raccomandato come monoterapia nella malattia infiammatoria pelvica lieve o moderata, ma deve essere somministrato in associazione con un altro antibatterico appropriato (ad es. una cefalosporina), per la crescente resistenza alla moxifloxacina della *Neisseria gonorrhoeae*, a meno che non possa essere esclusa la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* resistente alla moxifloxacina (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Avalox 400 mg compresse rivestite con film può essere usato anche per completare un ciclo di terapia in pazienti che abbiano manifestato un miglioramento durante un trattamento iniziale con moxifloxacina per via endovenosa per le seguenti indicazioni:

- Polmonite acquisita in comunità
- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli

Avalox 400 mg compresse rivestite con film non deve essere usato come terapia iniziale per qualsiasi tipo di infezione della cute e dei tessuti molli o nella polmonite acquisita in comunità, grave.

Nel prescrivere una terapia antibiotica si deve fare riferimento alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia (adulti)

La dose raccomandata è di una compressa rivestita con film da 400 mg una volta al giorno.

Insufficienza renale/epatica

Non sono necessari aggiustamenti di dosaggio nei pazienti con insufficienza renale da lieve a severa o nei pazienti in dialisi cronica, cioè emodialisi o dialisi peritoneale ambulatoriale continua (vedere paragrafo 5.2 per maggiori dettagli).

I dati nei pazienti con ridotta funzionalità epatica sono insufficienti (vedere paragrafo 4.3).

Altre categorie particolari di pazienti

Non sono necessari aggiustamenti di dosaggio negli anziani e nei pazienti con basso peso corporeo.

Popolazione pediatrica

La moxifloxacin è controindicata nei bambini e negli adolescenti (al di sotto dei 18 anni). Nei bambini e negli adolescenti l'efficacia e la sicurezza della moxifloxacin non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

La compressa rivestita con film deve essere deglutita intera con una sufficiente quantità di liquido e può essere assunta indipendentemente dai pasti.

Durata della somministrazione

Avalox 400 mg compresse rivestite con film deve essere assunto per i seguenti periodi di trattamento:

- | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| - Esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva
inclusa la bronchite | 5-10 giorni |
| - Polmonite acquisita in comunità | 10 giorni |
| - Sinusite acuta batterica | 7 giorni |
| - Malattia infiammatoria pelvica lieve o moderata | 14 giorni |

Avalox 400 mg compresse rivestite con film è stato studiato, in fase di sperimentazione clinica, per periodi di trattamento della durata massima di 14 giorni.

Terapia sequenziale (endovenosa seguita da somministrazione orale)

Negli studi clinici con terapia sequenziale la maggior parte dei pazienti è passata dalla terapia endovenosa a quella orale entro 4 giorni (polmonite acquisita in comunità) o 6 giorni (infezioni complicate della cute e dei tessuti molli). La durata totale raccomandata per la somministrazione endovenosa ed orale è di 7 – 14 giorni per la polmonite acquisita in comunità e di 7 – 21 giorni per le infezioni complicate della cute e dei tessuti molli.

Si raccomanda di non superare il dosaggio consigliato (400 mg una volta al giorno), né la durata della terapia per la specifica indicazione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla moxifloxacin, ad altri chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Pazienti di età inferiore ai 18 anni.
- Pazienti con un'anamnesi di malattia/disturbo dei tendini correlata al trattamento con chinoloni.

Sia nelle sperimentazioni precliniche che nell'uomo, in seguito ad esposizione alla moxifloxacin sono state osservate modificazioni nell'elettrofisiologia cardiaca, sotto forma di prolungamento dell'intervallo QT. Per ragioni di sicurezza, la moxifloxacin è pertanto controindicata nei pazienti con:

- Documentato prolungamento del QT congenito o acquisito
- Alterazioni elettrolitiche, in particolare ipokaliemia non corretta
- Bradicardia clinicamente rilevante
- Insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra, clinicamente rilevante
- Anamnesi di aritmie sintomatiche.

La moxifloxacina non deve essere impiegata contemporaneamente ad altri farmaci che prolungano l'intervallo QT (vedere anche paragrafo 4.5).

Per insufficienza di dati clinici la moxifloxacina è controindicata anche nei pazienti con ridotta funzionalità epatica (Child Pugh C) e nei pazienti con incremento delle transaminasi > 5 x il limite superiore di normalità.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso della moxifloxacina deve essere evitato nei pazienti che in passato hanno manifestato reazioni avverse gravi durante l'uso di prodotti contenenti chinoloni o fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento di questi pazienti con moxifloxacina deve essere iniziato soltanto in assenza di opzioni terapeutiche alternative e dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere anche paragrafo 4.3).

Il beneficio di un trattamento con moxifloxacina, specialmente nel caso di infezioni con basso livello di gravità, deve essere valutato con le informazioni contenute nel paragrafo "Avvertenze e precauzioni".

Prolungamento dell'intervallo QTc e condizioni cliniche potenzialmente correlate

In alcuni pazienti la moxifloxacina ha determinato un prolungamento dell'intervallo QTc dell'elettrocardiogramma. Nell'analisi degli ECG ottenuti nel programma di sperimentazione clinica, il prolungamento del QTc con moxifloxacina è stato pari a $6 \text{ msec} \pm 26 \text{ msec}$, 1,4% rispetto al valore basale. Poiché le donne tendono ad avere un intervallo QTc basale più lungo rispetto agli uomini, possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano il QTc. Anche i pazienti anziani possono essere più suscettibili agli effetti farmacologici sull'intervallo QT.

Nei pazienti che ricevono moxifloxacina, i farmaci in grado di ridurre i livelli di potassio devono essere impiegati con cautela (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.5).

La moxifloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con condizioni in atto che possono favorire lo sviluppo di aritmie (specialmente donne e pazienti anziani), quali l'ischemia acuta del miocardio o il prolungamento del QT, poiché in tali condizioni può aumentare il rischio di aritmie ventricolari (compresa la torsione di punta) e di arresto cardiaco (vedere anche paragrafo 4.3). L'entità del prolungamento del QT può aumentare con l'aumento delle concentrazioni del farmaco. Pertanto, si raccomanda di non superare il dosaggio consigliato.

Se si verificano segni di aritmia cardiaca durante il trattamento con moxifloxacina, interrompere il trattamento ed eseguire un ECG.

Reazioni di ipersensibilità/allergiche

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità e allergiche per i fluorochinoloni, inclusa la moxifloxacina dopo la prima somministrazione. Le reazioni anafilattiche possono progredire fino a uno shock potenzialmente letale, anche dopo la prima somministrazione. In caso di manifestazione di gravi reazioni di ipersensibilità è necessario interrompere la somministrazione di moxifloxacina ed iniziare un trattamento idoneo (ad esempio, un trattamento per lo shock).

Gravi patologie epatiche

Con la moxifloxacina, sono stati segnalati casi di epatite fulminante, potenzialmente esitanti in insufficienza epatica (compresi casi fatali) (vedere paragrafo 4.8). Si deve raccomandare ai pazienti di contattare il medico prima di proseguire il trattamento, qualora compaiano segni e sintomi di epatopatia fulminante, quali astenia a rapida evoluzione associata ad ittero, urine scure, diatesi emorragica o encefalopatia epatica.

Qualora vi siano indicazioni di disfunzione epatica si devono eseguire prove/indagini di funzionalità epatica.

Gravi reazioni cutanee bollose

Con la moxifloxacina, sono stati riportati casi di reazioni cutanee bollose, quali la sindrome di Stevens-Johnson o la necrolisi epidermica tossica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere invitati a rivolgersi immediatamente al medico prima di continuare il trattamento, in caso di comparsa di reazioni cutanee e/o a carico delle mucose.

Pazienti con predisposizione alle convulsioni

È noto che i chinoloni possono provocare convulsioni. Il prodotto deve essere usato con cautela nei pazienti con disturbi del SNC od in presenza di altri fattori di rischio che possono predisporre alle convulsioni o abbassare la soglia convulsiva. Qualora si manifestino convulsioni, il trattamento con moxifloxacina deve essere interrotto e devono essere adottate appropriate misure terapeutiche.

Reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate, disabilitanti e potenzialmente irreversibili

Casi molto rari di reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (muscoloscheletrico, nervoso, psichiatrico e sensorio), sono stati segnalati in pazienti che ricevevano chinoloni e fluorochinoloni, indipendentemente dall'età e da fattori di rischio preesistenti. La somministrazione di moxifloxacina deve essere interrotta immediatamente ai primi segni o sintomi di qualsiasi reazione avversa gravi e i pazienti devono essere avvisati di consultare il medico prescrittore.

Neuropatia periferica

Casi di polineuropatia sensoriale o sensitivo-motoria con conseguente parestesia, ipoestesia, disestesia o debolezza sono stati segnalati in pazienti trattati con chinoloni e fluorochinoloni. I pazienti in trattamento con moxifloxacina devono essere avvisati di informare il medico prima di proseguire il trattamento qualora si manifestino sintomi di neuropatia quali dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento o debolezza, in modo da evitare l'insorgenza di una condizione potenzialmente irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni psichiatriche

Anche dopo la prima somministrazione di chinoloni, compresa la moxifloxacina, possono manifestarsi reazioni psichiatriche. In casi molto rari la depressione o le reazioni psicotiche possono evolvere in pensieri suicidari e comportamenti di tipo autoaggressivo, come i tentativi di suicidio (vedere paragrafo 4.8). Qualora il paziente sviluppi tali reazioni, il trattamento con moxifloxacina deve essere interrotto e devono essere adottate appropriate misure terapeutiche. Si raccomanda cautela, se si deve usare la moxifloxacina in pazienti psicotici o in pazienti con anamnesi di malattia psichiatrica.

Diarrea e colite associata ad antibiotici

Con l'uso di antibiotici ad ampio spettro, compresa la moxifloxacina, sono stati segnalati casi di diarrea e colite associate ad antibiotici, compresa la colite pseudomembranosa e la diarrea associata a *Clostridium difficile*, la cui gravità può variare dalla diarrea lieve alla colite fatale. Pertanto, è importante che questa diagnosi venga presa in considerazione nei pazienti che sviluppino grave diarrea durante o dopo l'uso di moxifloxacina. Qualora si sospetti, o venga confermata, una diarrea o una colite associata ad antibiotici, il trattamento in corso con agenti antibatterici, compresa la moxifloxacina, deve essere interrotto e devono essere instaurate immediatamente misure terapeutiche adeguate. Inoltre, è necessario intraprendere opportune misure di controllo dell'infezione, per ridurre il rischio di trasmissione. I farmaci che inibiscono la peristalsi sono controindicati nei pazienti che sviluppano grave diarrea.

Pazienti affetti da miastenia grave

La moxifloxacina dev'essere usata con cautela nei pazienti con miastenia grave, perché si può verificare una esacerbazione dei sintomi.

Tendinite e rottura dei tendini

Tendiniti e rotture di tendine (in particolare, ma non solo, a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterali, possono manifestarsi già nelle 48 ore dopo l'inizio del trattamento con chinoloni e fluorochinoloni e sono state segnalate fino a diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento (vedere

paragrafo 4.3 e 4.8). Il rischio di tendinite e rottura di tendine è maggiore nei pazienti anziani, nei pazienti con compromissione renale, nei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi e in quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi. Pertanto, l'uso concomitante di corticosteroidi deve essere evitato.

Ai primi segni di tendinite (ad es. gonfiore accompagnato da dolore, infiammazione), il trattamento con moxifloxacina deve essere interrotto e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. L'arto o gli arti affetti devono essere opportunamente trattati (ad es. immobilizzazione). I corticosteroidi non devono essere usati in presenza di segni di tendinopatia.

Aneurisma dell'aorta e dissecazione

Studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissecazione dell'aorta dopo l'assunzione di fluorochinoloni, specialmente nella popolazione anziana.

Pertanto, i fluorochinoloni devono essere utilizzati unicamente dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche per i pazienti con un'anamnesi familiare positiva per casi di aneurisma, o per i pazienti a cui è stato diagnosticato in precedenza un aneurisma aortico e/o una dissecazione dell'aorta, oppure in presenza di altri fattori di rischio o condizioni che predispongono all'aneurisma e alla dissecazione dell'aorta (ad esempio sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos vascolare, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, sindrome di Behcet, ipertensione, aterosclerosi nota).

In caso di dolori improvvisi all'addome, al torace o alla schiena, i pazienti devono essere avvisati della necessità di consultare immediatamente un medico al pronto soccorso.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

I pazienti anziani con disturbi renali devono usare con cautela la moxifloxacina qualora non siano in grado di mantenere un adeguato apporto idrico, poiché la disidratazione può accrescere il rischio d'insufficienza renale.

Disturbi visivi

Se si constata un indebolimento della vista o qualsiasi altro effetto a carico degli occhi, deve essere consultato immediatamente un oculista (vedere paragrafi 4.7 e 4.8).

Disglicemia

Come per tutti i fluorochinoloni, sono stati riportati dei disturbi della glicemia incluse sia l'ipoglicemia che l'iperglicemia con la moxifloxacina (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti trattati con moxifloxacina le alterazioni della glicemia si sono manifestate soprattutto nei pazienti anziani diabetici in trattamento concomitante con un agente ipoglicemico orale (es. sulfanilurea) o con l'insulina. Sono stati riportati casi di coma ipoglicemico. Nei pazienti diabetici viene raccomandato un accurato monitoraggio della glicemia.

Prevenzione delle reazioni di fotosensibilità

I chinoloni hanno mostrato di provocare reazioni di fotosensibilità nei pazienti. Tuttavia, dagli studi è emerso che la moxifloxacina presenta un rischio inferiore di indurre fotosensibilità. Nonostante ciò, è opportuno consigliare ai pazienti di evitare, durante il trattamento con moxifloxacina, l'esposizione ai raggi UV e quella intensa e/o prolungata alla luce solare.

Pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

I pazienti con anamnesi familiare di, o affetti da, deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, possono andare incontro a reazioni emolitiche se trattati con chinoloni. Pertanto, la moxifloxacina deve essere usata con cautela in questi pazienti.

Pazienti con malattia infiammatoria pelvica

Per pazienti affetti da malattia infiammatoria pelvica complicata (ad esempio associata ad ascesso tubo-ovarico o pelvico), per le quali si ritenga necessaria una terapia endovenosa, il trattamento con Avalox 400 mg compresse rivestite con film non è raccomandato.

La malattia infiammatoria pelvica può essere causata da *Neisseria gonorrhoeae* resistente ai fluorochinoloni. In questa ipotesi, alla terapia empirica con moxifloxacina deve essere associato un altro antibiotico appropriato (ad es. una cefalosporina), a meno che non possa essere esclusa la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* resistente alla moxifloxacina. Se dopo 3 giorni di trattamento non si ottiene un miglioramento clinico, la terapia deve essere riconsiderata.

Pazienti con particolari tipi di infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSSI)

L'efficacia clinica della moxifloxacina nel trattamento di infezioni da ustioni gravi, fasciti ascessi maggiori ed infezioni di piede diabetico con osteomielite non è stata dimostrata.

Interferenza con prove biologiche

La terapia con moxifloxacina può interferire con gli esami colturali per *Mycobacterium* spp. per soppressione della crescita micobatterica, dando luogo a risultati falsi negativi nei campioni presi da pazienti in corso di trattamento con moxifloxacina.

Pazienti con infezioni da MRSA

La moxifloxacina non è raccomandata per il trattamento di infezioni sostenute da MRSA. In caso di infezione da MRSA sospetta o confermata, deve essere iniziato il trattamento con un antibatterico appropriato (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

A causa degli effetti avversi sulla cartilagine negli animali giovani (vedere paragrafo 5.3), l'uso della moxifloxacina nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Informazioni sugli eccipienti

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23mg) per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni con medicinali

Non è possibile escludere un effetto additivo sul prolungamento dell'intervallo QT da parte della moxifloxacina e di altri medicinali in grado di prolungare l'intervallo QTc. Questo effetto può determinare un incremento del rischio di aritmie ventricolari, compresa la torsione di punta. Pertanto, la co-somministrazione della moxifloxacina con i seguenti medicinali è controindicata (vedere anche paragrafo 4.3):

- antiaritmici di classe IA (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- antipsicotici (ad es. fenotiazine, pimozide, sertindolo, aloperidolo, sultopride)
- antidepressivi triciclici
- alcuni antimicrobici (saquinavir, sparfloxacina, eritromicina e.v., pentamidina, antimalarici, in particolare alofantrina)
- alcuni antistaminici (terfenadina, astemizolo, mizolastina)
- altri (cisapride, vincamina e.v., bepridile, difemanile).

La moxifloxacina deve essere usata con cautela in pazienti che assumano medicinali in grado di ridurre i livelli di potassio (per esempio diuretici dell'ansa e tiazidici, lassativi e clisteri (alte dosi), corticosteroidi, amfotericina B) o medicinali associati con bradicardia clinicamente significativa.

Deve trascorrere un intervallo di circa 6 ore fra la somministrazione di preparati contenenti cationi bivalenti o trivalenti (ad es. antiacidi contenenti magnesio o alluminio, didanosina compresse, sucralfato e preparati contenenti ferro o zinco) e la somministrazione di moxifloxacin.

La somministrazione concomitante di carbone con una dose orale di 400 mg di moxifloxacin ha ostacolato sensibilmente l'assorbimento del farmaco e ne ha ridotto la disponibilità sistemica di oltre l'80%. Pertanto l'uso concomitante di questi due farmaci non è raccomandato (salvo in caso di sovradosaggio, vedere anche paragrafo 4.9).

Dopo somministrazione ripetuta in volontari sani, la moxifloxacin ha provocato un incremento della C_{max} della digossina pari a circa il 30%, senza influenzarne l'AUC o le concentrazioni di valle. Non è necessaria alcuna precauzione per l'impiego con digossina.

Negli studi condotti in volontari diabetici, la somministrazione concomitante di moxifloxacin per via orale con glibenclamide ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di picco di glibenclamide del 21% circa. L'associazione di glibenclamide e moxifloxacin può teoricamente dare luogo a lieve e transitoria iperglicemia. Tuttavia, le modificazioni osservate nella farmacocinetica della glibenclamide non hanno determinato modificazioni dei parametri farmacodinamici (glicemia, insulinemia). Pertanto non si è osservata un'interazione clinicamente rilevante tra moxifloxacin e glibenclamide.

Alterazioni dell'INR

Sono stati segnalati numerosi casi d'incremento dell'attività degli anticoagulanti orali in pazienti che ricevevano agenti antibatterici, in particolare fluorochinoloni, macrolidi, tetracicline, cotrimoxazolo ed alcune cefalosporine. Lo stato infettivo ed infiammatorio, nonché l'età e le condizioni generali del paziente, sembrano costituire dei fattori di rischio. In tali circostanze, risulta difficile valutare se il disordine dell'INR (rapporto standardizzato internazionale) sia provocato dall'infezione o dalla terapia. Una misura precauzionale è rappresentata da un monitoraggio più frequente dell'INR. Se necessario, il dosaggio dell'anticoagulante orale deve essere opportunamente adattato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che non ci sono interazioni in seguito a somministrazione concomitante di moxifloxacin con: ranitidina, probenecid, contraccettivi orali, supplementi di calcio, morfina per via parenterale, teofillina, ciclosporina o itraconazolo.

Gli studi *in vitro* con enzimi del citocromo P-450 umani hanno supportato queste conclusioni. Alla luce di questi risultati, un'interazione metabolica mediata dagli enzimi del citocromo P-450 è improbabile.

Interazione con il cibo

La moxifloxacin non dà luogo a interazioni clinicamente rilevanti con il cibo, compresi latte e derivati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza della moxifloxacin in gravidanza non è stata valutata nell'uomo. Gli studi animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. A causa del rischio sperimentale di lesioni causate dai fluorochinoloni sulla cartilagine delle articolazioni portanti degli animali in accrescimento e le lesioni articolari reversibili descritte in bambini che avevano assunto fluorochinoloni, la moxifloxacin non deve essere somministrata in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento al seno

Non sono disponibili dati sull'uso in allattamento o sulle donne in allattamento. I dati preclinici indicano che piccole quantità di moxifloxacin passano nel latte. In assenza di dati sull'uomo ed a causa del rischio sperimentale di lesioni causate dai fluorochinoloni sulla cartilagine delle articolazioni portanti degli animali in accrescimento, l'allattamento al seno è controindicato durante la terapia con moxifloxacin (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Studi sugli animali non hanno indicato compromissione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti della moxifloxacina sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, i fluorochinoloni, compresa la moxifloxacina, possono provocare una compromissione della capacità del paziente di guidare veicoli o azionare macchinari, a causa delle reazioni a carico del SNC (ad es. capogiro, perdita acuta temporanea della vista, vedere paragrafo 4.8) o perdita di coscienza acuta e di breve durata (sincope, vedere paragrafo 4.8). Deve essere consigliato ai pazienti di osservare le loro reazioni alla moxifloxacina prima di guidare veicoli o azionare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Reazioni avverse osservate negli studi clinici e ricavate dalle segnalazioni *post-marketing* con moxifloxacina 400 mg (terapia orale e sequenziale) e classificate per frequenza, sono riportate sotto.

Con l'eccezione della nausea e della diarrea, tutte le reazioni avverse sono state osservate con frequenze inferiori al 3%.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le frequenze sono definite come:

- comune ($\geq 1/100$, $<1/10$)
- non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$)
- raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- molto raro ($< 1/10.000$).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non Comune	Raro	Molto Raro
Infezioni ed infestazioni	Superinfezioni da batteri resistenti o funghi, come la candidosi orale e vaginale			
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia Leucopenia/e Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia Eosinofilia ematica Prolungamento del tempo di protrombina / incremento del INR		Incremento del livello di protrombina / riduzione del INR Agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario		Reazione allergica	Anafilassi, compreso lo	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non Comune	Raro	Molto Raro
		(vedere paragrafo 4.4)	shock in casi molto rari pericoloso per la vita (vedere paragrafo 4.4) Edema allergico / angioedema (compreso l'edema laringeo, potenzialmente pericoloso per la vita, vedere paragrafo 4.4)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperlipemia	Iperglicemia Iperuricemia	Ipoglicemia
Disturbi psichiatrici*		Reazioni ansiose Iperattività psicomotoria / agitazione	Labilità emotiva Depressione (che in casi molto rari può evolvere a comportamenti di tipo autoaggressivo, come ideazione suicidaria, pensieri suicidari o tentativi di suicidio, vedere paragrafo 4.4) Allucinazione	Depersonalizzazione Reazioni psicotiche (che possono evolvere a comportamenti di tipo autoaggressivo o come ideazione suicidaria, pensieri suicidari o tentativi di suicidio, vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso*	Cefalea Capogiro	Parestesia e Disestesia Disturbi del gusto (compresa, in casi molto rari, l'ageusia) Confusione e disorientamento Disturbi del sonno (prevalentemente e insonnia) Tremore Vertigine Sonnolenza	Ipoestesia Disturbi dell'olfatto (compresa l'anosmia) Alterazione dell'attività onirica Alterazione della coordinazione (compresi i disturbi della deambulazione, specialmente dovuti a capogiro o vertigine)	Iperestesia

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non Comune	Raro	Molto Raro
			Convulsioni compreso il grande male (vedere paragrafo 4.4) Disturbi dell'attenzione Disturbi del linguaggio Amnesia Neuropatia periferica e polineuropatia	
Patologie dell'occhio*		Disturbi visivi, compresa la diplopia e la visione offuscata (specialmente in corso di reazioni a carico del SNC, vedere paragrafo 4.4)	Fotofobia	Perdita temporanea della vista (specialmente in corso di reazioni a carico del SNC, vedere paragrafi 4.4 e 4.7) Uveite e transilluminazione dell'iride bilaterale acuta (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto*			Tinnito Calo dell'udito, compresa la sordità (solitamente reversibile)	
Patologie cardiache	Prolungamento del tratto QT in pazienti con ipokaliemia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)	Prolungamento del tratto QT (vedere paragrafo 4.4) Palpitazioni Tachicardia Fibrillazione atriale Angina pectoris	Tachiaritmie ventricolari Sincope (cioè perdita di coscienza acuta e di breve durata)	Aritmie aspecifiche Torsione di punta (vedere paragrafo 4.4) Arresto cardiaco (vedere paragrafo 4.4)
Patologie vascolari		Vasodilatazione	Ipertensione Ipotensione	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e		Dispnea (compresa l'asma)		

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non Comune	Raro	Molto Raro
mediastiniche				
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Diarrea	Riduzione dell'appetito e dell'assunzione di cibo Costipazione Dispepsia Flatulenza Gastrite Incremento dell'amilasi	Disfagia Stomatite Colite da antibiotici (compresa la colite pseudomembranosa, in casi molto rari associata a complicanze pericolose per la vita, vedere paragrafo 4.4)	
Patologie epatobiliari	Incremento delle transaminasi	Riduzione della funzionalità epatica (compreso l'incremento della LDH) Incremento della bilirubina Incremento della gamma-glutamyl-transferasi Incremento della fosfatasi alcalina ematica	Ittero Epatite (prevalentemente e colestatica)	Epatite fulminante, che può esitare in insufficienza epatica pericolosa per la vita (compresi casi fatali, vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Eruzione cutanea Orticaria Secchezza della cute		Reazioni cutanee bollose, come la sindrome di Stevens-Johnson o la necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolose per la vita, vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*		Artralgia Mialgia	Tendinite (vedere paragrafo 4.4) Crampi muscolari Spasmi muscolari Debolezza muscolare	Rottura di tendine (vedere paragrafo 4.4) Artrite Rigidità muscolare Esacerbazione dei sintomi di

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non Comune	Raro	Molto Raro
				miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)
Patologie renali e urinarie		Disidratazione	Ridotta funzionalità renale (compreso l'incremento dell'azoto ureico e della creatinina) Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*		Sensazione d'indisposizione (prevalentemente e astenia o fatica) Condizioni dolorose (compresi dolore lombare, toracico, pelvico ed alle estremità) Sudorazione	Edema	

* Casi molto rari di reazioni al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (incluse reazioni quali tendinite, rottura di tendine, artralgia, dolore gli arti, disturbi della deambulazione, neuropatie associate a parestesia, depressione, affaticamento, compromissione della memoria, disturbi del sonno e compromissione dell'udito, della vista, del gusto e dell'olfatto), sono stati segnalati in associazione con l'uso di chinoloni e fluorochinoloni, in alcuni casi indipendentemente da fattori di rischio preesistenti (vedere paragrafo 4.4).

Casi molto rari dei seguenti effetti indesiderati, che non si può escludere possano verificarsi anche durante il trattamento con moxifloxacina, sono stati segnalati con altri fluorochinoloni: aumento della pressione intracranica (incluso *pseudotumor cerebri*), ipernatremia, ipercalcemia, anemia emolitica, rabdomiolisi, reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono raccomandate contromisure specifiche in caso di sovradosaggio accidentale. In caso di sovradosaggio si deve praticare un trattamento sintomatico. Deve essere effettuato monitoraggio

elettrocardiografico, per la possibilità di un prolungamento dell'intervallo QT. La somministrazione concomitante di carbone con una dose di 400 mg di moxifloxacina orale o endovenosa riduce la biodisponibilità sistemica del farmaco rispettivamente di oltre l'80%. L'impiego di carbone in fase precoce di assorbimento può essere utile per impedire un eccessivo incremento nell'esposizione sistemica alla moxifloxacina nei casi di sovradosaggio orale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici chinolonici, fluorochinoloni (codice ATC: J01MA14).

Meccanismo d'azione

La moxifloxacina è attiva *in vitro* nei confronti di un'ampia gamma di patogeni Gram-positivi e Gram-negativi.

L'azione battericida della moxifloxacina è il risultato dell'inibizione di entrambe le topoisomerasi di tipo II (DNA girasi e topoisomerasi IV), necessarie per la replicazione, trascrizione e riparazione del DNA batterico. Sembra che il gruppo metossilico in posizione C8 contribuisca ad aumentare l'attività ed a ridurre la selezione di mutanti resistenti nei batteri Gram-positivi, rispetto all'atomo di idrogeno nella stessa posizione. La presenza del voluminoso sostituente bicicloaminico in posizione C7 impedisce l'efflusso attivo, associato ai geni *norA* o *pmrA*, visti in taluni batteri Gram-positivi.

Studi farmacodinamici hanno dimostrato che la moxifloxacina presenta un tasso di batteriocidia dipendente dalla concentrazione. Le concentrazioni minime battericide (MBC) rientrano nell'intervallo delle concentrazioni minime inibenti (MIC).

Effetto sulla flora intestinale nell'uomo

Le seguenti modificazioni della flora intestinale sono state osservate in volontari in seguito alla somministrazione orale di moxifloxacina: *Escherichia coli*, *Bacillus spp.*, *Enterococcus spp.* e *Klebsiella spp.* erano diminuiti, come pure gli anaerobi *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.* e *Peptostreptococcus spp.*. Per *Bacteroides fragilis* c'era un incremento. Queste modificazioni sono rientrate nella norma entro due settimane.

Meccanismo di resistenza

I meccanismi di resistenza che inattivano penicilline, cefalosporine, aminoglicosidi, macrolidi e tetracicline non interferiscono con l'attività antibatterica della moxifloxacina. Altri meccanismi di resistenza, quali le barriere alla penetrazione (comuni nello *Pseudomonas aeruginosa*) ed i meccanismi di efflusso, possono influenzare anche la sensibilità alla moxifloxacina.

In vitro, la resistenza alla moxifloxacina viene acquisita attraverso un processo per stadi successivi, per mutazioni a livello del sito bersaglio in entrambe le topoisomerasi di tipo II, DNA girasi e topoisomerasi IV. La moxifloxacina è scarsamente soggetta a meccanismi di efflusso attivo negli organismi Gram-positivi.

Si osserva resistenza crociata con altri chinoloni. Tuttavia, poiché in alcuni batteri Gram-positivi la moxifloxacina inibisce le topoisomerasi II e IV con analoga attività, tali batteri possono essere resistenti ad altri chinoloni, ma sensibili alla moxifloxacina.

“Breakpoint” di sensibilità clinici EUCAST, in termini di MIC e prove di diffusione su disco, per la moxifloxacina (01.01.2012):

Microrganismo	Sensibile	Resistente
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> Gruppi A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
“Breakpoint” non correlati alla specie*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* I “breakpoint” non correlati alla specie sono stati determinati principalmente sulla base di dati farmacocinetici/farmacodinamici e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC per specifiche specie. Devono essere usati solo per specie cui non sia stato assegnato un “breakpoint” specie-specifico e non per specie nelle quali non siano ancora stati stabiliti criteri interpretativi.		

Sensibilità microbiologica

La prevalenza di resistenza acquisita, per specie selezionate, può variare sia nelle diverse aree geografiche che nel tempo. Pertanto è opportuno conoscere i dati locali di resistenza, in particolare per il trattamento di infezioni gravi. Se necessario, si deve ricorrere al parere di un esperto laddove la prevalenza locale di resistenza sia tale da rendere discutibile l'utilità del farmaco, per lo meno in certi tipi di infezioni.

Specie comunemente sensibili
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (meticillino-sensibile) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Gruppo B) <i>Streptococcus</i> gruppo <i>milleri</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> e <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Gruppo A) Gruppi di <i>Streptococcus viridans</i> (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
<u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Microrganismi anaerobi</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<u>“Altri” microrganismi</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-resistente) ⁺
<u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * ⁺ <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Micro-organismi anaerobi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
Microrganismi intrinsecamente resistenti
<u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* L'attività è stata dimostrata in modo soddisfacente, nei ceppi sensibili, negli studi clinici nelle indicazioni autorizzate. #I ceppi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) sono generalmente resistenti ai fluorochinoloni. ⁺ Tasso di resistenza > 50% in uno o più paesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e biodisponibilità

Dopo somministrazione orale la moxifloxacina viene assorbita rapidamente e quasi completamente. La biodisponibilità assoluta è approssimativamente pari al 91%.

La farmacocinetica è lineare nell'intervallo fra 50 e 800 mg in dose singola e fino a 600 mg una volta al giorno per 10 giorni. Dopo una dose orale di 400 mg concentrazioni di picco di 3,1 mg/l vengono raggiunte entro 0,5 - 4 h dalla somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche di picco e di valle allo stato stazionario (400 mg una volta al giorno) sono rispettivamente pari a 3,2 e 0,6 mg/l. Allo stato stazionario, l'esposizione nell'intervallo fra le somministrazioni è approssimativamente del 30% superiore rispetto a quella successiva alla prima dose.

Distribuzione

La moxifloxacin si distribuisce rapidamente negli spazi extravascolari; dopo una dose di 400 mg si osserva una AUC di 35 mg*h/l. Il volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) è pari a circa 2 l/kg. Gli esperimenti *in vitro* ed *ex vivo* hanno dimostrato un legame proteico di circa il 40-42% indipendentemente dalla concentrazione del farmaco. La moxifloxacin si lega soprattutto all'albumina sierica.

In seguito a somministrazione orale di una dose singola di 400 mg di moxifloxacin sono state osservate le seguenti concentrazioni di picco (media geometrica):

Tessuto	Concentrazione	Rapporto tessuto/plasma
Plasma	3,1 mg/l	--
Saliva	3,6 mg/l	0,75 - 1,3
Essudato (fluido di bolla)	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
Mucosa bronchiale	5,4 mg/kg	1,7 - 2,1
Macrofagi alveolari	56,7 mg/kg	18,6 - 70,0
Fluido di rivestimento epiteliale	20,7 mg/l	5 - 7
Seno mascellare	7,5 mg/kg	2,0
Seno etmoidale	8,2 mg/kg	2,1
Polipi nasali	9,1 mg/kg	2,6
Liquido interstiziale	1,0 ² mg/l	0,8-1,4 ^{2,3}
Apparato genitale femminile*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

* somministrazione endovenosa di una singola dose di 400 mg
¹ 10 h dopo somministrazione
² concentrazione libera
³ da 3 h a 36 h dopo somministrazione
⁴ al termine dell'infusione

Biotrasformazione

La moxifloxacinina va incontro a biotrasformazione di fase II e viene escreta per via renale e biliare/fecale sia come farmaco immutato che in forma di un solfo-composto (M1) e di un glucuronide (M2). M1 ed M2 sono gli unici metaboliti importanti nell'uomo, ed entrambi sono microbiologicamente inattivi.

Negli studi clinici di Fase I e negli studi *in vitro* non sono state osservate interazioni farmacocinetiche di tipo metabolico con farmaci soggetti a biotrasformazione di fase I dipendente dal citocromo P-450. Non c'è indicazione di un metabolismo ossidativo.

Eliminazione

La moxifloxacinina viene eliminata dal plasma con un'emivita terminale media di circa 12 ore. La clearance corporea totale media apparente dopo una dose di 400 mg è compresa tra 179 e 246 ml/min. La clearance renale è di circa 24 - 53 ml/min, suggerendo un parziale riassorbimento tubulare del farmaco dai reni. Dopo una dose di 400 mg, la quantità ritrovata nelle urine (circa il 19% per il farmaco immutato, circa il 2,5% per M1 e circa il 14% per M2) e nelle feci (circa il 25% per il farmaco immutato, circa il 36% per M1, assente M2) ammonta in totale approssimativamente al 96%.

La somministrazione concomitante di moxifloxacinina e ranitidina o probenecid non modifica la clearance renale del farmaco immutato.

Anziani e pazienti con basso peso corporeo

Concentrazioni plasmatiche più elevate si osservano nei volontari sani con peso corporeo basso (come le donne) e nei volontari anziani.

Compromissione renale

Le caratteristiche farmacocinetiche della moxifloxacinina non sono significativamente diverse nei pazienti con alterazione della funzionalità renale (fino ad una clearance della creatinina > 20 ml/min/1,73 m²). Al decrescere della funzionalità renale, le concentrazioni del metabolita M2 (glucuronide) aumentano fino ad un fattore di 2,5 (con una clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m²).

Compromissione epatica

Sulla base degli studi farmacocinetici condotti fino ad oggi nei pazienti con insufficienza epatica (Child Pugh A, B) non è possibile stabilire se vi siano differenze rispetto ai volontari sani. La compromissione della funzionalità epatica era associata ad una più elevata esposizione ad M1 nel plasma, mentre l'esposizione al farmaco immutato era paragonabile a quella osservata nei volontari sani. Non si ha sufficiente esperienza nell'impiego clinico della moxifloxacinina in pazienti con ridotta funzionalità epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati osservati effetti sul sistema emopoietico (lieve diminuzione nel numero di eritrociti e piastrine) nei ratti e nelle scimmie. Come con altri chinoloni, è stata osservata epatotossicità (enzimi epatici elevati e degenerazione vacuolare) nei ratti, nelle scimmie e nei cani. Nelle scimmie si è manifestata tossicità a carico del SNC (convulsioni). Questi effetti sono stati osservati solo dopo trattamento con alte dosi di moxifloxacina o dopo trattamento prolungato.

La moxifloxacina, come altri chinoloni, è risultata genotossica nei test *in vitro* che utilizzano batteri o cellule di mammifero. Poiché questi effetti possono essere spiegati da un'interazione con la girasi nei batteri e – a concentrazioni maggiori – con la topoisomerasi II nelle cellule di mammifero, si può postulare una concentrazione soglia per la genotossicità. Nei test *in vivo*, non si sono avute prove di genotossicità, nonostante il fatto che siano state impiegate dosi di moxifloxacina molto alte. Può così essere garantito un sufficiente margine di sicurezza rispetto alla dose terapeutica nell'uomo. La moxifloxacina non è risultata cancerogena in uno studio di iniziazione-promozione nei ratti.

Molti chinoloni sono fotoreattivi e possono indurre fototossicità, effetti fotomutageni e fotocancerogeni. Al contrario la moxifloxacina, sottoposta ad un completo programma di studi *in vitro* ed *in vivo*, si è dimostrata priva di proprietà fototossiche e fotogenotossiche. Nelle stesse condizioni altri chinoloni hanno provocato effetti.

Ad alte concentrazioni, la moxifloxacina è un inibitore della componente rapida della corrente rettificatrice ritardata del potassio nel cuore e può quindi provocare prolungamenti dell'intervallo QT. Studi tossicologici eseguiti nei cani con dosi orali ≥ 90 mg/kg, che davano luogo a concentrazioni plasmatiche ≥ 16 mg/l, hanno causato prolungamenti del QT ma non aritmie. Solo dopo somministrazione endovenosa cumulativa molto alta di oltre 50 volte la dose umana (> 300 mg/kg), che ha prodotto concentrazioni plasmatiche ≥ 200 mg/l (più di 40 volte il livello terapeutico), sono state osservate aritmie ventricolari non fatali reversibili.

È noto che i chinoloni inducono lesioni nella cartilagine delle articolazioni sinoviali maggiori negli animali in accrescimento. La più bassa dose orale di moxifloxacina che ha causato tossicità articolare nei cani giovani era quattro volte la massima dose terapeutica raccomandata di 400 mg (assumendo un peso corporeo di 50 kg) in termini di mg/kg, con concentrazioni plasmatiche da due a tre volte superiori a quelle che si raggiungono alla dose terapeutica massima.

Dalle prove tossicologiche nei ratti e nelle scimmie (somministrazioni ripetute fino a 6 mesi) non è emerso un rischio di tossicità oculare. Nei cani, alte dosi orali (≥ 60 mg/kg), che davano luogo a concentrazioni plasmatiche ≥ 20 mg/l, hanno provocato modificazioni dell'elettroretinogramma e, in casi isolati, atrofia della retina.

Gli studi sulla riproduzione eseguiti nei ratti, nei conigli e nelle scimmie indicano che si verifica un passaggio di moxifloxacina attraverso la placenta. Gli studi nei ratti (p.o. ed e.v.) e nelle scimmie (p.o.) non hanno fornito prove di teratogenicità o di compromissione della fertilità in seguito alla somministrazione di moxifloxacina. Nei feti dei conigli, si è osservato un modesto aumento di incidenza di malformazioni vertebrali e costali, ma solo a un dosaggio (20 mg/kg e.v.) che era associato a grave tossicità materna. Si è riscontrato un aumento nell'incidenza di aborti nelle scimmie e nei conigli, a concentrazioni plasmatiche corrispondenti a quelle terapeutiche nell'uomo. Nei ratti, a dosi pari a 63 volte la dose massima raccomandata in termini di mg/kg, con concentrazioni plasmatiche nell'intervallo della dose terapeutica per l'uomo, sono stati osservati riduzione del peso fetale, incremento della perdita prenatale, lieve incremento della durata della gravidanza ed aumento dell'attività spontanea in alcuni discendenti di entrambi i sessi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
cellulosa microcristallina
croscarmellosa sodica
lattosio monoidrato
magnesio stearato

Film di rivestimento:
ipromellosa
macrogol 4000
ferro ossido (E172)
titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister di polipropilene/alluminio e blister di cloruro di polivinile /cloruro di polivinilidene/alluminio incolore:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Blister di alluminio/alluminio:

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di polipropilene trasparente incolore o blister di polipropilene/alluminio bianco opaco o blister di cloruro di polivinile/cloruro di polivinilidene/alluminio incolore, in astuccio di cartone.

Sono disponibili confezioni da 5, 7 e 10 compresse rivestite con film, confezioni ospedaliere da 25 (5x5), 50 (5x10), 70 (7x10), confezioni ospedaliere multiple da 80 (5 confezioni da 16), o 100 (10 confezioni da 10) compresse rivestite con film.

Astucci di cartone contenenti blister di alluminio/alluminio, sono disponibili in confezione da una compressa.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A. Viale Certosa 130, Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

5 compresse rivestite con film da 400 mg in blister PP/AL	AIC 034436016
7 compresse rivestite con film da 400 mg in blister PP/AL	AIC 034436028
10 compresse rivestite con film da 400 mg in blister PP/AL	AIC 034436030
25 compresse rivestite con film da 400 mg in blister PP/AL	AIC 034436042
50 compresse rivestite con film da 400 mg in blister PP/AL	AIC 034436055
70 compresse rivestite con film da 400 mg in blister PP/AL	AIC 034436067
80 compresse rivestite con film da 400 mg in blister PP/AL	AIC 034436079
100 compresse rivestite con film da 400 mg in blister PP/AL	AIC 034436081

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 giugno 2000

Data del rinnovo più recente: 30 novembre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO