

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Actira 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

Compressa rivestita con film.

Compressa 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.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Actira 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). La moxifloxacina deve essere usata solamente qualora gli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di queste infezioni siano ritenuti inappropriati o abbiano fallito:

- Sinusite acuta batterica (adeguatamente diagnosticata)
- Riacutizzazione di bronchite cronica (adeguatamente diagnosticata)
- 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 ascesso tubo-ovarico o pelvico.

Actira 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).

Actira 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

Actira 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 moxifloxacina è controindicata nei bambini e negli adolescenti (al di sotto dei 18 anni). Nei bambini e negli adolescenti l'efficacia e la sicurezza della moxifloxacina 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

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

- |                                                   |             |
|---------------------------------------------------|-------------|
| - Riacutizzazione di bronchite cronica            | 5-10 giorni |
| - Polmonite acquisita in comunità                 | 10 giorni   |
| - Sinusite acuta batterica                        | 7 giorni    |
| - Malattia infiammatoria pelvica lieve o moderata | 14 giorni   |

Actira 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 moxifloxacina, 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**

Il beneficio di un trattamento con moxifloxacinina, 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 moxifloxacinina ha determinato un prolungamento dell'intervallo QTc dell'elettrocardiogramma. Nell'analisi degli ECG ottenuti nel programma di sperimentazione clinica, il prolungamento del QTc con moxifloxacinina 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 moxifloxacinina, i farmaci in grado di ridurre i livelli di potassio devono essere impiegati con cautela (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.5).

La moxifloxacinina 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 moxifloxacinina, interrompere il trattamento ed eseguire un ECG.

##### Reazioni di ipersensibilità/ allergiche

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità e allergiche per i fluorochinoloni, inclusa la moxifloxacinina 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.

#### Neuropatia periferica

Sono stati segnalati casi di polineuropatia sensoriale o sensomotoria, che hanno causato parestesia, ipoestesia, disestesia o debolezza in pazienti trattati con chinoloni, inclusa la moxifloxacina. E' necessario raccomandare ai pazienti in trattamento con moxifloxacina di informare il proprio medico prima di continuare il trattamento, nel caso in cui si sviluppino sintomi di neuropatia come dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento o debolezza, in modo da evitare lo sviluppo di una condizione 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 moxifloxacin dev'essere usata con cautela nei pazienti con miastenia grave, perché si può verificare una esacerbazione dei sintomi.

#### Infiammazione e rottura dei tendini

In corso di terapia con chinoloni, compresa la moxifloxacin, possono verificarsi infiammazione e rottura dei tendini (specialmente il tendine d'Achille), a volte bilaterali, anche nelle prime 48 ore dall'inizio del trattamento e fino a diversi mesi dopo l'interruzione della terapia. Il rischio di tendiniti e rottura del tendine è aumentato, in particolare nei pazienti anziani e in quelli in trattamento concomitante con corticosteroidi. Al primo segno di dolore o infiammazione i pazienti devono interrompere il trattamento con moxifloxacin, mettere a riposo l'arto o gli arti interessati e consultare immediatamente il medico al fine di iniziare il trattamento appropriato (ad es. l'immobilizzazione) per il tendine affetto (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

#### Pazienti con compromissione della funzionalità renale

I pazienti anziani con disturbi renali devono usare con cautela la moxifloxacin 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).

#### Alterazioni della glicemia

Come per tutti i fluorochinoloni, con la moxifloxacin sono state riportate alterazioni nel glucosio ematico che includono sia l'ipoglicemia che l'iperglicemia. Nei pazienti trattati con moxifloxacin le alterazioni della glicemia si sono manifestate soprattutto in pazienti anziani diabetici in trattamento concomitante con un agente ipoglicemico orale (es. sulfonilurea) o con l'insulina. Nei pazienti diabetici si raccomanda un accurato monitoraggio della concentrazione di glucosio nel sangue (vedere paragrafo 4.8).

#### Prevenzione delle reazioni di fotosensibilità

I chinoloni hanno mostrato di provocare reazioni di fotosensibilità nei pazienti. Tuttavia, dagli studi è emerso che la moxifloxacin presenta un rischio inferiore di indurre fotosensibilità. Nonostante ciò, è opportuno consigliare ai pazienti di evitare, durante il trattamento con moxifloxacin, 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 moxifloxacin deve essere usata con cautela in questi pazienti.

#### Pazienti con intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio

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

#### 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 Actira 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).

### **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<sub>max</sub> 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 moxifloxacinina non deve essere somministrata in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

#### Allattamento al seno

Non sono disponibili dati sull'uso in allattamento. I dati preclinici indicano che piccole quantità di moxifloxacinina 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 moxifloxacinina (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 moxifloxacinina sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, i fluorochinoloni, compresa la moxifloxacinina, 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 moxifloxacinina prima di guidare veicoli o azionare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Reazioni avverse osservate negli studi clinici e ricavate dalle segnalazioni *post-marketing* con moxifloxacinina 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 ( $< 1/10.000$ ).

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Comune</b>	<b>Non Comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto Raro</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Superinfezioni da batteri resistenti o funghi, come la candidosi orale e vaginale			



<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Comune</b>	<b>Non Comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto Raro</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		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
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		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)	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Iperlipemia	Iperglicemia Iperuricemia	Ipoglicemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>		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)	Depersonalizzazione Reazioni psicotiche (che possono evolvere a comportamenti di tipo autoaggressivo, come ideazione suicidaria, pensieri suicidari o tentativi di suicidio,

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Comune</b>	<b>Non Comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto Raro</b>
			Allucinazione	vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea Capogiro	Parestesia e Disestesia Disturbi del gusto (compresa, in casi molto rari, l'ageusia) Confusione e disorientament o Disturbi del sonno (prevalentemen te 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
<b>Patologie dell'occhio</b>		Disturbi visivi, compresa la diplopia e la visione offuscata (specialmente in corso di reazioni a carico del SNC, vedere paragrafo 4.4)		Perdita temporanea della vista (specialmente in corso di reazioni a carico del SNC, vedere paragrafi 4.4 e 4.7)
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			Tinnito Calo dell'udito, compresa la sordità	

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Comune</b>	<b>Non Comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto Raro</b>
			(solitamente reversibile)	
<b>Patologie cardiache</b>	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)
<b>Patologie vascolari</b>		Vasodilatazione	Ipertensione Ipotensione	Vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Dispnea (compresa l'asma)		
<b>Patologie gastrointestinali</b>	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)	
<b>Patologie epatobiliari</b>	Incremento delle transaminasi	Riduzione della funzionalità epatica (compreso l'incremento della LDH) Incremento della bilirubina Incremento della gamma-glutamyl-transferasi Incremento	Ittero Epatite (prevalentemente colestatica)	Epatite fulminante, che può esitare in insufficienza epatica pericolosa per la vita (compresi casi fatali, vedere paragrafo 4.4)

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Comune</b>	<b>Non Comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto Raro</b>
		della fosfatasi alcalina ematica		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		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)
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		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)
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Disidratazione	Ridotta funzionalità renale (compreso l'incremento dell'azoto ureico e della creatinina) Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non Comune	Raro	Molto Raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Sensazione d'indisposizione e (prevalentemente astenia o fatica) Condizioni dolorose (compresi dolore lombare, toracico, pelvico ed alle estremità) Sudorazione	Edema	

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: 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 [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://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 analogo 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):

<b>Microrganismo</b>	<b>Sensibile</b>	<b>Resistente</b>
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 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.

Agenzia Italiana del Farmaco

<b>Specie comunemente sensibili</b>
<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> *
<b>Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema</b>
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-resistente) <sup>+</sup>
<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.*
<b>Microrganismi intrinsecamente resistenti</b>
<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 moxifloxacin 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 (Vss) 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):

<b>Tessuto</b>	<b>Concentrazione</b>	<b>Rapporto tessuto/plasma</b>
Plasma	3,1 mg/l	--
Saliva	3,6 mg/l	0,75 - 1,3
Essudato (fluido di bolla)	1,6 <sup>1</sup> mg/l	1,7 <sup>1</sup>
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 <sup>2</sup> mg/l	0,8-1,4 <sup>2,3</sup>
Apparato genitale femminile*	10,2 <sup>4</sup> mg/kg	1,72 <sup>4</sup>

\* somministrazione endovenosa di una singola dose di 400 mg

<sup>1</sup> 10 h dopo somministrazione

<sup>2</sup> concentrazione libera

<sup>3</sup> da 3 h a 36 h dopo somministrazione

<sup>4</sup> al termine dell'infusione

### Biotrasformazione

La moxifloxacin va incontro a biotrasformazione di fase II e viene escreta per via renale e biliare/fecale 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 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 immodificato, circa il 2,5% per M1 e circa il 14% per M2) e nelle feci (circa il 25% per il farmaco immodificato, 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 immodificato.

### 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 m<sup>2</sup>). 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 m<sup>2</sup>).

### 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 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 moxifloxacinina o dopo trattamento prolungato.

La moxifloxacinina, 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 moxifloxacinina molto alte. Può così essere garantito un sufficiente margine di sicurezza rispetto alla dose terapeutica nell'uomo. La moxifloxacinina 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 moxifloxacinina, 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  $\geq 90$  mg/kg, che davano luogo a concentrazioni plasmatiche  $\geq 16$  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  $\geq 200$  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 ( $\geq 60$  mg/kg), che davano luogo a concentrazioni plasmatiche  $\geq 20$  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:

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 incolore o bianco opaco/alluminio 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.  
5 compresse film-rivestite da 400 mg

### 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 034566012
7 compresse rivestite con film da 400 mg in blister PP/AL	AIC 034566024
10 compresse rivestite con film da 400 mg in blister PP/AL	AIC 034566036
25 compresse rivestite con film da 400 mg in blister PP/AL	AIC 034566048
50 compresse rivestite con film da 400 mg in blister PP/AL	AIC 034566051
70 compresse rivestite con film da 400 mg in blister PP/AL	AIC 034566063
80 compresse rivestite con film da 400 mg in blister PP/AL	AIC 034566075
100 compresse rivestite con film da 400 mg in blister PP/AL	AIC 034566087

5 compresse rivestite con film da 400 mg in blister AL/AL	AIC 034566099
7 compresse rivestite con film da 400 mg in blister AL/AL	AIC 034566101
10 compresse rivestite con film da 400 mg in blister AL/AL	AIC 034566113
25 compresse rivestite con film da 400 mg in blister AL/AL	AIC 034566125
50 compresse rivestite con film da 400 mg in blister AL/AL	AIC 034566137
70 compresse rivestite con film da 400 mg in blister AL/AL	AIC 034566149
80 compresse rivestite con film da 400 mg in blister AL/AL	AIC 034566152

100 compresse rivestite con film da 400 mg in blister AL/AL AIC 034566164

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione: 13 giugno 2000

Rinnovo: Luglio 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco