

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Moxifloxacin Teva 400 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di moxifloxacin (base)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film di colore rosa chiaro, oblunga, biconvessa. La lunghezza della compressa rivestita con film è di circa 17 mm e la larghezza è di circa 7,5 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Moxifloxacin Teva è indicato nei pazienti di età pari o superiore a 18 anni per il trattamento delle seguenti infezioni batteriche causate da batteri sensibili alla moxifloxacin (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

- sinusite acuta batterica (adeguatamente diagnosticata)
Nella sinusite acuta batterica, la moxifloxacin deve essere usata soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato.
- esacerbazioni acute della broncopneumopatia cronica ostruttiva, inclusa la bronchite (adeguatamente diagnosticate)
Nelle esacerbazioni acute della broncopneumopatia cronica ostruttiva, inclusa la bronchite, la moxifloxacin deve essere usata soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato.
- polmonite acquisita in comunità, con l'esclusione delle forme gravi;
- malattia infiammatoria pelvica da lieve a moderata (cioè infezioni del tratto superiore dell'apparato genitale femminile, comprese la salpingite e l'endometrite), non associata ad ascesso tubo-ovarico o pelvico.

Moxifloxacin Teva non è raccomandato come monoterapia nella malattia infiammatoria pelvica da lieve a moderata, ma deve essere somministrato in associazione con un altro antibatterico appropriato (ad es. una cefalosporina) a causa della crescente resistenza alla moxifloxacin della *Neisseria gonorrhoeae*, a meno che non possa essere esclusa la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* resistente alla moxifloxacin (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Moxifloxacin Teva può essere usato anche per completare un ciclo di terapia in pazienti che abbiano manifestato un miglioramento durante un trattamento iniziale con moxifloxacin per via endovenosa per le seguenti indicazioni:

- polmonite acquisita in comunità;
- infezioni complicate della cute e dei tessuti molli.

Moxifloxacin Teva non deve essere usato come terapia iniziale per alcun tipo di infezione della cute e dei tessuti molli o nelle forme gravi di polmonite acquisita in comunità. È necessario fare riferimento alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia (adulti)

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

Compromissione renale/epatica

Non sono necessari aggiustamenti di dosaggio nei pazienti con lieve o moderata compromissione della funzione renale e nei pazienti in dialisi cronica, cioè emodialisi o dialisi peritoneale ambulatoriale continua (vedere paragrafo 5.2 per maggiori dettagli).

I dati sui pazienti con funzionalità epatica compromessa sono insufficienti (vedere paragrafo 4.3).

Altre popolazioni speciali

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). La sicurezza e l'efficacia di moxifloxacin nei bambini e negli adolescenti non sono state dimostrate (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

Moxifloxacin Teva deve essere assunto per i seguenti periodi di trattamento:

- Esacerbazione acuta di bronchite cronica	5-10 giorni
- Polmonite acquisita in comunità	10 giorni
- Sinusite acuta batterica	7 giorni
- Malattia infiammatoria pelvica da lieve a moderata	14 giorni

La moxifloxacin è stata studiata nelle sperimentazioni cliniche per periodi di trattamento della durata massima di 14 giorni.

Terapia sequenziale (terapia endovenosa seguita da terapia 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 il trattamento endovenoso e 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 trattata.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel 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 moxifloxacina sono state osservate modificazioni dell'elettrofisiologia cardiaca, sotto forma di prolungamento dell'intervallo QT. Per ragioni di sicurezza del medicinale, la moxifloxacina 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 clinicamente rilevante con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra;
- anamnesi di aritmie sintomatiche.

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

Per insufficienza di dati clinici, la moxifloxacina è controindicata anche nei pazienti con funzione epatica compromessa (Child Pugh C) e nei pazienti con incremento delle transaminasi > 5 volte il limite superiore della norma.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di moxifloxacina 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 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 del trattamento con la moxifloxacina, soprattutto nelle infezioni di scarsa gravità, deve essere valutato in rapporto alle informazioni contenute nel paragrafo sulle avvertenze e le precauzioni.

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

Casi molto rari di reazioni avverse al medicinale 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.

Prolungamento dell'intervallo QTc e condizioni cliniche potenzialmente correlate

In alcuni pazienti, la moxifloxacina ha determinato un prolungamento dell'intervallo QTc nell'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 la moxifloxacina, i medicinali in grado di ridurre i livelli di potassio devono essere impiegati con cautela (vedere 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

medicinale. Pertanto, si raccomanda di non superare il dosaggio consigliato.

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

Aneurisma e dissezione dell'aorta

Studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione 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.

Ipersensibilità/reazioni allergiche

Per i fluorochinoloni, compresa la moxifloxacina, sono state segnalate reazioni allergiche e di ipersensibilità dopo la prima somministrazione. Le reazioni anafilattiche possono progredire fino allo shock, che può mettere il paziente in pericolo di vita, anche in seguito alla prima somministrazione. Nei casi di manifestazioni di gravi reazioni di ipersensibilità si deve interrompere la terapia con moxifloxacina ed iniziare un adeguato trattamento (ad es. il trattamento dello shock).

Gravi patologie epatiche

Con la moxifloxacina sono stati segnalati casi di epatite fulminante che possono potenzialmente portare ad 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 medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con disturbi del SNC o con 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

Casi di polineuropatia sensoriale o sensitivo-motoria con conseguenti parestesie, ipoestesia, disestesie 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 moxifloxacin, possono manifestarsi reazioni psichiatriche. In casi molto rari, la depressione o le reazioni psicotiche possono evolvere in pensieri suicidari e comportamenti di tipo autolesionistico, come i tentativi di suicidio (vedere paragrafo 4.8). Qualora il paziente sviluppi tali reazioni, il trattamento con moxifloxacin deve essere interrotto e devono essere adottate appropriate misure terapeutiche. Si raccomanda cautela qualora si debba usare la moxifloxacin 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 moxifloxacin, sono stati segnalati casi di diarrea e colite associate ad antibiotici (AAD e AAC), 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 moxifloxacin. Qualora si sospetti, o venga confermata, una diarrea o una colite associata ad antibiotici (AAD o AAC), il trattamento in corso con agenti antibatterici, compresa la moxifloxacin, 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 medicinali che inibiscono la peristalsi sono controindicati nei pazienti che sviluppano grave diarrea.

Pazienti affetti da miastenia grave

La moxifloxacin deve essere usata con cautela nei pazienti con miastenia grave, perché si può verificare un'esacerbazione dei sintomi.

Tendinite e rottura di tendine

Tendiniti e rotture del 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. Il rischio di tendiniti e rottura del tendine è aumentato 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 tendiniti (per es. gonfiore con dolore, infiammazione) il trattamento con la moxifloxacin deve essere interrotto e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Gli arti interessati devono essere adeguatamente trattati (per es. con immobilizzazione). I corticosteroidi non devono essere usati in presenza di segni di tendinopatia.

Pazienti con danno 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 di 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 gli altri chinoloni, sono stati riportati dei disturbi della glicemia, incluse sia l'ipoglicemia che l'iperglicemia (vedere paragrafo 4.8), spesso nei pazienti diabetici in trattamento concomitante con un farmaco antidiabetico orale (es. glibenclamide), o con insulina. Sono stati riportati dei casi di coma ipoglicemico. Pertanto, in tutti i pazienti diabetici viene raccomandato un attento monitoraggio della glicemia.

Prevenzione delle reazioni di fotosensibilità

I chinoloni hanno mostrato di provocare reazioni di fotosensibilità nei pazienti. Comunque, 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, sia l'esposizione ai raggi UV che quella intensa e/o prolungata alla luce solare.

Pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

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

Pazienti con malattia infiammatoria pelvica

In pazienti affette da malattia infiammatoria pelvica complicata (ad es., associata ad ascesso tubo-ovarico o pelvico) per le quali si ritenga necessaria una terapia endovenosa, il trattamento con Moxifloxacina Teva 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 endovenosa nel trattamento di gravi infezioni da ustione, fascite ed infezioni del piede diabetico con osteomielite non è stata dimostrata.

Interferenza con test biologici

La terapia con moxifloxacina può interferire con gli esami colturali per *Mycobacterium* spp. tramite la soppressione della crescita micobatterica, portando a risultati falsi negativi in campioni prelevati da pazienti che stanno assumendo 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 agente 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).

Eccipienti

Sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni con medicinali

Prodotti medicinali in grado di prolungare l'intervallo QT

Non è possibile escludere un effetto additivo sul prolungamento dell'intervallo QT da parte della moxifloxacina e di altri farmaci in grado di prolungare l'intervallo QTc. Questo effetto può determinare un incremento del rischio di aritmie ventricolari, incluse torsioni di punta. Pertanto, la somministrazione concomitante di moxifloxacina con uno qualsiasi dei seguenti prodotti medicinali è controindicata (vedere 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);
- agenti antidepressivi triciclici;
- alcuni agenti antimicrobici (saquinavir, sparfloxacin, eritromicina e.v., pentamidina, antimalarici, in particolare alofantrina);
- alcuni antistaminici (terfenadina, astemizolo, mizolastina);
- altri farmaci (cisapride, vincamina e.v., bepridil, difemanile).

La moxifloxacin va usata con cautela nei pazienti che assumono farmaci in grado di ridurre le concentrazioni di potassio (ad es. diuretici dell'ansa e tiazidici, lassativi e clisteri [a dosi elevate], corticosteroidi, amfotericina B) o farmaci associati a bradicardia clinicamente significativa.

Formazione di complessi chelati

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.

Carbone

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

Digossina

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.

Glibenclamide

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. Comunque, 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 di incremento dell'attività degli anticoagulanti orali in pazienti che ricevevano agenti antibatterici, in particolare fluorochinoloni, macrolidi, tetracicline, cotrimossazolo e 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 l'alterazione dell'INR (rapporto internazionale normalizzato) sia provocato dall'infezione o dalla terapia antibiotica. Una misura precauzionale è rappresentata da un monitoraggio più frequente dell'INR. Se necessario, il dosaggio dell'anticoagulante orale deve essere opportunamente adattato.

Citocromo P450

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 supportano questi dati. Alla luce di questi risultati, un'interazione metabolica mediata dagli enzimi del citocromo P-450 è improbabile.

Interazione con il cibo

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza della moxifloxacinina durante la gravidanza non è stata accertata nell'uomo. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Dato il rischio sperimentale di danno provocato dai fluorochinoloni sulla cartilagine che sostiene il peso degli animali immaturi e le lesioni articolari reversibili descritte in bambini esposti ad alcuni fluorochinoloni, la moxifloxacinina non deve essere usata nelle donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non sono disponibili dati su donne che allattano al seno. I dati preclinici indicano che piccole quantità di moxifloxacinina passano nel latte materno. In assenza di dati sull'uomo e dato il rischio sperimentale di danno dei fluorochinoloni sulla cartilagine che sostiene il peso degli animali immaturi, l'allattamento è controindicato durante la terapia con moxifloxacinina (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Gli studi condotti su animali non indicano 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 relativi agli effetti della moxifloxacinina sulla capacità di guidare veicoli ed usare macchinari. Tuttavia, i fluorochinoloni, compresa la moxifloxacinina, possono provocare una compromissione della capacità del paziente di guidare veicoli o azionare macchinari, a causa di 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

Le 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 segue:

- comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)
- molto raro ($< 1/10.000$)

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Infezioni ed infestazioni	Superinfezioni da batteri o funghi resistenti, ad es. candidosi orale e vaginale			
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia Leucopenia/e Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia Eosinofilia ematica Tempo di protrombina prolungato/ INR aumentato		Livello di protrombina aumentato / INR ridotto Agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario		Reazione allergica (vedere paragrafo 4.4)	Anafilassi, compreso uno shock molto raramente pericoloso per la vita (vedere paragrafo 4.4) Edema allergico / angioedema (compreso edema della laringe, potenzialmente pericoloso per la vita, vedere paragrafo 4.4)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperlipidemia	Iperglicemia Iperuricemia	Ipoglicemia
Disturbi psichiatrici*		Reazioni ansiose Iperattività psicomotoria/agitazione	Labilità emotiva Depressione (che in casi molto rari può evolvere in comportamenti di tipo autolesionistico, come ideazione di suicidio, pensieri di suicidio o tentativi di suicidio, vedere paragrafo 4.4) Allucinazione	Depersonalizzazione Reazioni psicotiche (che possono evolvere in comportamenti di tipo autolesionistico, come ideazione di suicidio, pensieri di suicidio o tentativi di suicidio, vedere paragrafo 4.4)

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Patologie del sistema nervoso*	Cefalea Capogiro	Parestesia e disestesia Patologie del gusto (compresa, in casi molto rari, l'ageusia) Confusione e disorientamento Disturbi del sonno (prevalentemente insonnia) Tremore Vertigine Sonnolenza	Ipoestesia Disturbi dell'olfatto (compresa anosmia) Sogni anormali Alterazione della coordinazione (compresi disturbi della deambulazione, specialmente dovuti a capogiro o vertigine) Crisi convulsive, comprese convulsioni da grande male (vedere paragrafo 4.4) Disturbi dell'attenzione Disturbi del linguaggio Amnesia Neuropatia e polineuropatia periferica	Iperestesia
Patologie dell'occhio*		Disturbi visivi, comprese 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)
Patologie dell'orecchio e del labirinto*			Tinnitus Compromissione dell'udito, compresa sordità (solitamente reversibile)	
Patologie cardiache	Prolungamento del QT in pazienti con ipokaliemia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)	Prolungamento del 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 (incluse le condizioni asmatiche)		

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Diarrea	Riduzione dell'appetito e dell'assunzione di cibo Stipsi Dispepsia Flatulenza Gastrite Amilasi aumentata	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	Compromissione epatica (compreso l'incremento della LDH) Bilirubina aumentata Gamma-glutamilttransferasi aumentata Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Ittero Epatite (prevalentemente colestatica)	Epatite fulminante, che può portare ad insufficienza epatica pericolosa per la vita (compresi casi fatali, vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Eruzione cutanea Orticaria Cute secca		Reazioni cutanee bollose, quali la sindrome di Stevens-Johnson o la necrosi tossica epidermica (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	Danno renale (compreso incremento dell'azoto ureico nel sangue e della creatinina) Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)	

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*		Sentirsi poco bene (prevalentemente astenia o fatica) Condizioni dolorose (compreso dolore dorsale, toracico, pelvico e agli arti) Sudorazione	Edema	

*_Casi molto rari di reazioni al medicinale gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (incluse reazioni quali tendiniti, rottura del tendine, artralgia, dolore agli arti, alterazione dell'andatura, neuropatie associate a parestesia, depressione, stanchezza, compromissione della memoria, disturbi del sonno e deficit 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: 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.

4.9 Sovradosaggio

Non sono raccomandate contromisure specifiche in caso di sovradosaggio accidentale. In caso di sovradosaggio, deve essere attuato un trattamento sintomatico. Deve essere effettuato il 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 riduce la biodisponibilità sistemica del farmaco di oltre l'80%. L'impiego di carbone in fase precoce di assorbimento può essere utile per impedire un eccessivo incremento dell'esposizione sistemica alla moxifloxacina nei casi di sovradosaggio orale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici chinolonici, fluorochinoloni, codice ATC: J01 MA 14

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, la trascrizione e la riparazione del DNA batterico. Sembra che il gruppo metossilico in posizione C8, rispetto all'atomo di idrogeno H in C8, contribuisca ad aumentare l'attività e a ridurre la

selezione di mutanti resistenti nei batteri Gram-positivi. La presenza del voluminoso sostituito bicicloaminico in posizione C7 impedisce l'efflusso attivo, associato ai geni *norA* o *pmrA*, osservato in taluni batteri Gram-positivi.

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

Effetti sulla flora intestinale nell'uomo

Le seguenti alterazioni 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 alterazioni 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 graduale di 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 fluorochinoloni. 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.

Valori soglia

Valori di soglia clinici della MIC e della diffusione su disco raccomandati da EUCAST per la moxifloxacina (01.01.2017):

Organismo	Sensibile	Resistente
<i>S.aureus</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 25 mm	> 0,25 mg/l < 25 mm
Stafilococchi coagulasi-negativi	≤ 0,25 mg/l ≥ 28 mm	> 0,25 mg/l < 28 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 ≥ 19 mm	> 0,5 mg/l < 19 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,125 mg/l ≥ 28 mm	> 0,125 mg/l < 28 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 22 mm	> 0,25 mg/l < 22 mm
Valori soglia non correlati alla specie *	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
* Questi valori soglia vengono utilizzati solo quando non vi sono valori soglia specifici per specie o altre raccomandazioni (un trattino o una nota) nelle tabelle specifiche per specie.		

Sensibilità Microbiologica

La prevalenza della resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per alcune specie, quindi è preferibile ottenere informazioni sull'andamento della resistenza a livello locale, particolarmente in caso di trattamento di infezioni gravi. Secondo necessità, è opportuno ottenere il parere di un esperto laddove la prevalenza locale della resistenza sia tale da mettere in discussione l'utilità del medicinale in almeno alcuni tipi di infezione.

Specie comunemente sensibili

Microrganismi aerobi Gram-positivi

Gardnerella vaginalis

*Staphylococcus aureus** (meticillino-sensibile)

Streptococcus agalactiae (Gruppo B)

Streptococcus gruppo milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* e *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes** (Gruppo A)

Streptococcus gruppo viridans (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*)

Microrganismi aerobi Gram-negativi

Acinetobacter baumannii

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus parainfluenzae**

Legionella pneumophila

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis**

Microrganismi anaerobi

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

“Altri” microrganismi

*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae**

*Chlamydia trachomatis**

Coxiella burnetii
Mycoplasma genitalium
Mycoplasma hominis
*Mycoplasma pneumoniae**

Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema

Microrganismi aerobi Gram-positivi

*Enterococcus faecalis**
*Enterococcus faecium**
Staphylococcus aureus (meticillino-resistente)⁺

Microrganismi aerobi Gram-negativi

*Enterobacter cloacae**
Escherichia coli^{**}
Klebsiella pneumoniae^{**#}
Klebsiella oxytoca
Neisseria gonorrhoeae^{**+}
*Proteus mirabilis**

Microrganismi anaerobi

*Bacteroides fragilis**
*Peptostreptococcus spp.**

Organismi intrinsecamente resistenti

Microrganismi aerobi Gram-negativi

Pseudomonas aeruginosa

* L'attività è stata dimostrata in modo soddisfacente nei ceppi sensibili nel corso degli studi clinici per le indicazioni cliniche 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 circa del 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 ore 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 superiore approssimativamente del 30% rispetto a quella successiva alla prima dose.

Distribuzione

La moxifloxacina 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 medicinale. La moxifloxacina si lega soprattutto all'albumina sierica.

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

Tessuto	Concentrazione	Rapporto sede/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
Fluido 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 ore dopo la somministrazione ² concentrazione libera ³ da 3 ore a 36 ore dopo la 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 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 vi è indicazione di un metabolismo ossidativo.

Eliminazione

La moxifloxacinina viene eliminata dal plasma con un'emivita terminale media di circa 12 ore. Il valore medio della clearance corporea apparente totale dopo una dose di 400 mg è compreso 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 peso corporeo ridotto

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

Danno renale

Le caratteristiche farmacocinetiche della moxifloxacina non sono significativamente diverse nei pazienti con danno 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

Sono stati osservati effetti sul sistema emopoietico (lieve diminuzione del 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 il trattamento con alte dosi di moxifloxacina o dopo il 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 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 di una dose cumulativa molto alta, pari ad 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 immaturi. 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 sei 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 alterazioni 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 moxifloxacin. Nei feti dei conigli si è osservato un modesto aumento di incidenza di malformazioni vertebrali e costali, ma solo ad 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
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Film di rivestimento:
Ipromellosa
Macrogol 4000
Ossido di ferro rosso (E172)
Biossido di titanio (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse rivestite con film disponibili in confezioni da 5, 7, 10, 14, 25 (5x5), 50 (5x10), 70 (7x10), 80 (16x5), 100 (10x10), 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

040580019 - "400 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister PVC/PVDC/AL
040580021 - "400 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL
040580033 - "400 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL
040580045 - "400 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL
040580058 - "400 mg compresse rivestite con film" 25 (5x5) compresse in blister
PVC/PVDC/AL
040580060 - "400 mg compresse rivestite con film" 50 (5x10) compresse in blister
PVC/PVDC/AL
040580072 - "400 mg compresse rivestite con film" 70 (7x10) compresse in blister
PVC/PVDC/AL
040580084 - "400 mg compresse rivestite con film" 80 (16x5) compresse in blister
PVC/PVDC/AL
040580096 - "400 mg compresse rivestite con film" 100 (10x10) compresse in blister
PVC/PVDC/AL
040580108 - "400 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL
confezione ospedaliera

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02/04/2014

Data del rinnovo più recente: 30/06/2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO