

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MOXIFLOXACINA Pharmathen 400 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di moxifloxacina, corrispondenti a 436,37 mg di moxifloxacina cloridrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese rivestite con film di color rosa biconvesse oblunghe con dimensioni 19,4 x 7,8 millimetri di diametro e 5,8 millimetri di spessore

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MOXIFLOXACINA Pharmathen 400 mg compresse rivestite con film è indicato in pazienti al di sopra di 18 anni di età per il trattamento delle seguenti infezioni batteriche causate da batteri suscettibili alla moxifloxacina. 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
- Lieve o moderata malattia infiammatoria pelvica (cioè infezioni del tratto superiore dell'apparato genitale femminile, comprese salpingite ed endometrite), senza un ascesso tubo-ovarico o pelvico associato.

MOXIFLOXACINA Pharmathen 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).

MOXIFLOXACINA Pharmathen 400 compresse rivestite con film mg può anche essere utilizzato per completare un ciclo di terapia in pazienti che hanno mostrato un miglioramento durante il trattamento iniziale con moxifloxacina per via endovenosa per le seguenti indicazioni:

- Polmonite acquisita in comunità
- Infezioni complicate della strutture cutanee e della pelle

MOXIFLOXACINA Pharmathen 400 compresse rivestite con film mg non devono essere utilizzate per iniziare la terapia per qualsiasi tipo di infezione delle strutture cutanee e della pelle o in grave polmonite acquisita in comunità.

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)

Una compressa rivestita con film da 400 mg una volta al giorno.

Danno renale/insufficienza epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose 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 della dose negli anziani e nei pazienti con basso peso corporeo.

Bambini e adolescenti

La moxifloxacina è controindicata nei bambini e negli adolescenti in fase di crescita (<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

La moxifloxacina 400 mg compresse rivestite con film deve essere assunta per i seguenti periodi di trattamento:

- Riaccutizzazione di bronchite cronica 5-10 giorni
- Polmonite acquisita in comunità 10 giorni.
- Sinusite acuta 7 giorni.
- Da lieve a moderata della malattia infiammatoria pelvica 14 giorni

MOXIFLOXACINA Pharmathen 400 compresse rivestite con film è stata studiata, in fase di sperimentazione clinica, per periodi di trattamento della durata massima di 14 giorni.

Sequenziale (per via endovenosa seguito da orale) terapia

Negli studi clinici con terapia sequenziale la maggior parte dei pazienti è passati da via endovenosa alla terapia orale entro 4 giorni (polmonite acquisita in comunità) o 6 giorni (Infezioni complicate della strutture cutanee e della pelle). La durata totale del trattamento

raccomandata per via endovenosa e orale è 7 - 14 giorni per la polmonite acquisita in comunità e 7-21 giorni per la complicate della cute e struttura infezioni della pelle.

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 nel paragrafo 6.1.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Pazienti al di sotto dei 18 anni di età.
- 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 nell'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 con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra, clinicamente rilevante
- Anamnesi di aritmie sintomatiche

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il beneficio del trattamento con moxifloxacina specialmente nelle infezioni con un basso grado di severità deve essere bilanciato con le informazioni contenute nella sezione avvertenze e precauzioni.

Prolungamento dell'intervallo QTc e condizioni cliniche potenzialmente correlate

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

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

La moxifloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con condizioni in atto che possono favorire lo sviluppo di aritmie (specialmente le donne e i 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 i segni di aritmia cardiaca si verificano durante il trattamento con moxifloxacina, il trattamento deve essere interrotto e deve essere eseguito un ECG.

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 cliniche di gravi reazioni di ipersensibilità è necessario interrompere la terapia con moxifloxacina ed istituire un adeguato trattamento (ad es. il trattamento dello shock).

Gravi disturbi epatici

Con la moxifloxacina, sono stati segnalati casi di epatite fulminante, che potenzialmente possono causare insufficienza epatica pericolosa per la vita (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

Casi di reazioni cutanee bollose come la sindrome di Stevens-Johnson o la necrolisi epidermica tossica sono state riportate con moxifloxacina (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvisati di contattare immediatamente il medico prima di continuare il trattamento se si verificano reazioni cutanee e / o mucose.

Pazienti predisposti a convulsioni

Chinoloni sono noti per provocare convulsioni. Dovrebbe essere usato con cautela nei pazienti con disturbi del sistema nervoso centrale o in presenza di altri fattori di rischio che possono predisporre alle convulsioni o abbassare la soglia convulsiva. In caso di convulsioni, il trattamento con moxifloxacina deve essere interrotto e istituire misure appropriate.

Neuropatia periferica

I casi di polineuropatia sensoriale o sensomotoria risultati in parestesie, ipoastesie, disestesie o debolezza sono stati riportati in pazienti trattati con chinoloni, compresa la moxifloxacina. I pazienti in trattamento con moxifloxacina devono essere avvisati di informare il loro medico prima di continuare il trattamento se i sintomi di neuropatia, come dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento o debolezza si sviluppano allo scopo di prevenire lo sviluppo di una condizione irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni psichiatriche

Sono manifestate reazioni psichiatriche anche dopo la prima somministrazione di chinoloni, compresa la moxifloxacin. In casi molto rari reazioni di depressione o psicotiche sono progredite a pensieri suicidi e comportamenti autolesionistici come i tentativi di suicidio (vedere paragrafo 4.8). Nel caso in cui il paziente sviluppi queste reazioni, moxifloxacin deve essere interrotto e devono essere istituite misure appropriate. Si raccomanda cautela se la moxifloxacin deve essere usato nei pazienti psicotici o nei pazienti con storia di malattia psichiatrica.

Diarrea associata agli antibiotici inclusa colite

Diarrea associata agli antibiotici (AAD) e la colite da antibiotici (AAC), compresa la colite pseudomembranosa e la diarrea associata a Clostridium difficile, è stata riportata in associazione con l'uso di antibiotici ad ampio spettro, compresa la moxifloxacin e possono variare in gravità da diarrea lieve a colite fatale. Pertanto è importante considerare questa diagnosi in pazienti che sviluppano grave diarrea durante o dopo l'uso di moxifloxacin. Se AAD o AAC è sospettata o confermata, il trattamento in corso con agenti antibatterici, compresa la moxifloxacin, deve essere interrotto e devono essere instaurate immediatamente adeguate misure terapeutiche. Inoltre, adeguate misure di controllo delle infezioni dovrebbero essere intraprese per ridurre il rischio di trasmissione. I medicinali che inibiscono la peristalsi sono controindicati nei pazienti che sviluppano grave diarrea.

I pazienti con miastenia gravis

Moxifloxacin deve essere usata con cautela nei pazienti con miastenia grave, perché i sintomi possono essere esacerbate.

Infiammazione del tendine, rottura del tendine

Infiammazione del tendine e la rottura (in particolare del tendine di Achille), talvolta bilaterale, possono verificarsi terapia con chinoloni, compresa la moxifloxacin, anche entro 48 ore dall'inizio del trattamento e sono stati riportati fino a diversi mesi dopo l'interruzione della terapia. Il rischio di tendinite e di rottura del tendine è aumentato 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, appoggiare l'arto interessato (s) e consultare immediatamente il proprio medico al fine di avviare un trattamento appropriato (ad esempio l'immobilizzazione) per il tendine colpito (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

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 d'insufficienza renale.

Disturbi della vista

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 con tutti i fluorochinoloni, con la moxifloxacin sono stati riportati disordini nel glucosio ematico, che includono sia ipoglicemia che iperglicemia. Nei pazienti trattati con moxifloxacin, la disglicemia si è manifestata principalmente nei pazienti anziani diabetici che ricevevano il

trattamento concomitante con un agente ipoglicemico orale (es. sulfonilurea) o con insulina. Nei pazienti diabetici, è raccomandato un attento monitoraggio del glucosio ematico (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 moxifloxacina presenta un rischio inferiore di indurre fotosensibilità. Nonostante ciò, è opportuno consigliare ai pazienti di evitare, durante il trattamento con moxifloxacina, l'esposizione ai raggi UV e quella intensa e/o prolungata alla luce solare.

I pazienti con deficit di glucosio-6-fosfatodeidrogenasi

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

I pazienti con malattia infiammatoria pelvica

Per i pazienti con malattia infiammatoria pelvica complessa (ad esempio associata ad un ascesso tubo-ovarico o pelvico), per i quali si ritiene necessario un trattamento per via endovenosa , il trattamento con MOXIFLOXACINA Pharmathen 400 mg compresse rivestite con film non è raccomandato.

La Malattia infiammatoria pelvica può essere causata da *Neisseria gonorrhoeae* resistente ai fluorochinoloni . Pertanto, in tali casi moxifloxacina empirica deve essere co- somministrato con un altro antibiotico appropriato (ad esempio, una cefalosporina) a meno che non possa essere esclusa la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* moxifloxacina-resistente . Se il miglioramento clinico non viene raggiunto dopo 3 giorni di trattamento , la terapia deve essere riconsiderata .

Pazienti con speciale cSSSI

Non è stata stabilita l'efficacia clinica di moxifloxacina per via endovenosa nel trattamento delle infezioni gravi da ustioni , fascite e infezioni del piede diabetico con osteomielite .

Interferenza con test biologici

La terapia con moxifloxacina può interferire con il test di coltura del *Mycobacterium spp* . in seguito alla soppressione della crescita dei micobatteri causando risultati falsi negativi in campioni prelevati da pazienti attualmente trattati con moxifloxacina .

I pazienti con infezioni da MRSA

La moxifloxacina non è raccomandato per il trattamento delle infezioni da MRSA . In caso di infezione sospetta o confermata a causa di MRSA , il trattamento con un opportuno agente antibatterico deve essere iniziata (vedere paragrafo 5.1) .

Popolazione pediatrica

A causa di effetti avversi sulla cartilagine negli animali giovani (vedere paragrafo 5.3), l'uso di moxifloxacin nei bambini e negli adolescenti <18 anni è controindicato (vedere paragrafo 4.3) .

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazione con altri medicinali

Per i seguenti farmaci, non è possibile escludere un effetto additivo con la moxifloxacin sul prolungamento dell'intervallo QT. Questo effetto può determinare un incremento del rischio di aritmie ventricolari, in particolare torsioni di punta. La moxifloxacin è pertanto controindicata nei pazienti trattati con questi farmaci (vedere anche paragrafo 4.3):

- antiaritmici di classe IA (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide),
- antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide),
- neurolettici (ad es. fenotiazine, pimozide, sertindolo, aloperidolo, sultopride),
- antidepressivi triciclici,
- alcuni antimicrobici (saquinavir, sparfloxacin, eritromicina e.v., pentamidina, antimalarici, in particolare alofantrina)
- alcuni antistaminici (terfenadina, astemizolo, mizolastina)- Altri (cisapride, vincamina IV, bepridil, difemanil)

Moxifloxacin deve essere usata con cautela nei pazienti che stanno assumendo farmaci in grado di ridurre i livelli di potassio (ad esempio diuretici dell'ansa e diuretici tiazidici, lassativi e clisteri [alte dosi], corticosteroidi, amfotericina B) o farmaco che è associato 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 ostacola sensibilmente l'assorbimento del medicinale e ne riduce la disponibilità sistemica di oltre l'80%. Pertanto l'uso concomitante di questi due farmaci non è raccomandato (salvo in caso di sovradosaggio, vedere anche paragrafo 4.9).

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

Negli studi condotti in volontari diabetici, la somministrazione concomitante di moxifloxacin per via orale e 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 antibiotici, 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 internazionale normalizzato) sia provocato dall'infezione o dalla terapia antibiotica.

Una misura precauzionale è rappresentata da un monitoraggio più frequente dell'INR. Se necessario, la dose dell'anticoagulante orale deve essere opportunamente adattata.

Gli studi clinici hanno dimostrato che non ci sono interazioni in seguito a somministrazione concomitante di moxifloxacina con: ranitidina, probenecid, contraccettivi orali, supplementi di calcio, morfina per via parenterale, teofillina 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 moxifloxacina non dà luogo a interazioni clinicamente rilevanti con il cibo, compresi latte e derivati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza della moxifloxacina in gravidanza umana non è stata valutata. Gli studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. A causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinoloni alle cartilagini portanti degli animali in accrescimento e lesioni articolari reversibili descritti in bambini trattati con alcuni fluorochinoloni, la moxifloxacina non deve essere usata in donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non ci sono dati disponibili sull'allattano o su donne che allattano. I dati preclinici indicano che piccole quantità di moxifloxacina sono secreti nel latte . In assenza di dati nell'uomo ed a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinoloni alle cartilagini che portanti degli animali in accrescimento , l'allattamento al seno è controindicato durante la terapia con moxifloxacina (vedere paragrafo 4.3)

Fertilità

Gli studi su animali non indicano effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3) .

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse, basate su tutte le sperimentazioni cliniche e provenienti da casi post-marketing con moxifloxacin 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 ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- Non comune ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
- Molto raro ($< 1/10,000$)

| Classificazione sistemica organica | Comune | Non Comune | Raro | Molto Raro |
|---|---|---|---------------------------------------|---|
| Infezioni ed Infestazioni | Superinfezioni da batteri resistenti o funghi, come la candidosi orale e vaginale | | | |
| Patologie del Sistema Emolinfopoietico | | Anemia Leucopenia/e Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia Eosinofilia ematica Prolungamento del tempo di protrombina / incremento del INR | | Incremento del livello di protrombina / riduzione del INR Agranulocitosi |
| Disturbi del Sistema Immunitario | | Reazione allergica (vedere | Anafilassi, compreso lo shock in casi | |

| | | | | |
|--|------------------------|--|--|---|
| | | paragrafo 4.4) | molto rari pericoloso per la vita (vedere paragrafo 4.4) Edema allergico / angioedema (compreso l'edema laringeo, potenzialmente pericoloso per la vita, vedere paragrafo 4.4) | |
| Disturbi del Metabolismo della Nutrizione | | Iperlipidemia | Iperglicemia Iperuricemia | Ipoglicemia |
| Disturbi Psichiatrici | | Reazioni ansiose Iperattività psicomotoria / agitazione | Labilità emotiva Depressione (che in casi molto rari può evolvere a comportamenti di tipo autolesionistico, come ideazioni suicide / pensieri, dei tentativi di suicidio, vedere paragrafo 4.4) Allucinazione | Depersonalizzazio ne Reazioni psicotiche (che potenzialmente possono evolvere a comportamenti di tipo autolesionistico come ideazioni suicide / pensieri o tentativi di suicidio, vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie del Sistema Nervoso | Cefalea Stordimento | Parestesia e Disestesia Disturbi del gusto (compresa, in casi molto rari, l'ageusia) Confusione e disorientamento Disturbi del sonno (prevalentement e insonnia) Tremore | Ipoestesia Disturbi dell'olfatto (compresa l'anosmia) Alterazione dell'attività onirica Alterazione della coordinazione (compresi i disturbi della deambulazione, specialmente dovuti a | Iperestesia |

| | | | | |
|--|---|---|---|---|
| | | Vertigine Sonnolenza | stordimento o vertigine) Convulsioni compreso il grande male (vedere paragrafo 4.4) Disturbi dell'attenzione Disturbi del linguaggio Amnesia Neuropatia periferica e polineuropatia | |
| Patologie dell'Occhio | | Disturbi visivi, compresa la diplopia e la visione offuscata (specialmente in corso di reazioni a carico del SNC, vedere paragrafo 4.4) | | Perdita transitoria della vista (in particolare nel corso delle reazioni del sistema nervoso centrale, vedere paragrafi 4.4 e 4.7) |
| Patologie dell'Orecchio e del Labirinto | | | Tinnito Ipoacusia incl. sordità (di solito reversibile) | |
| Patologie Cardiache | Prolungament o del tratto QT in pazienti con ipokaliemia (vedere paragrafo 4.3, 4.4) | Prolungamento del tratto QT (vedere paragrafo 4.4) Palpitazioni Tachicardia Fibrillazione atriale Angina pectoris | Tachiaritmie ventricolari Sincope (cioè, perdita durevole acuta e breve di coscienza) | Aritmie aspecifiche Torsione di punta (vedere paragrafo 4.4) Arresto cardiaco (vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie Vascolari | | Vasodilatazione | Ipertensione Ipotensione | Vasculite |
| Patologie | | Dispnea | | |

| | | | | |
|--|--|--|---|---|
| Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche | | (compresa l'asma) | | |
| Patologie Gastrointestinali | Nausea Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Diarrea | Anoressia e l'assunzione di cibo Costipazione Dispepsia Flatulenza Gastrite Incremento dell'amilasi | Disfagia Stomatite Colite da antibiotici (compresa la colite pseudomembranosa, in casi molto rari associata a complicanze pericolose per la vita, vedere paragrafo 4.4) | |
| Patologie Epatobiliari | Incremento delle transaminasi | Riduzione della funzionalità epatica (compreso l'incremento della LDH) Incremento della bilirubina Incremento della gammaglutamil - transferasi Incremento della fosfatasi alcalina ematica | Ittero Epatite (prevalentemente Colestatica) | Epatite fulminante, che può esitare in insufficienza epatica pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo | | Prurito Eruzione cutanea Orticaria Secchezza della cute | | Reazioni cutanee bollose, come la sindrome di Stevens-Johnson o la necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa 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 | Rottura del tendine (vedere paragrafo 4.4) Artrite Rigidità muscolare Esacerbazione dei sintomi della miastenia grave (vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie Renali e Urinarie | | Disidratazione | Ridotta funzionalità renale (compreso l'incremento dell'azoto ureico e della creatinina) Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4) | |
| Patologie Sistemiche e Condizioni Relative alla Sede di Somministrazione | | Sensazione d'indisposizione 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, emolisi, rhabdomiolisi, reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, 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.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non sono raccomandate contromisure specifiche in caso di sovradosaggio accidentale. Si deve istituire una terapia generale sintomatica. È necessario intraprendere il controllo dell'ECG, poiché si può verificare il 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 nell'esposizione sistemica alla moxifloxacina nei casi di sovradosaggio orale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

La moxifloxacina 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 sostituito 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 battericida dipendente dalla concentrazione. Le concentrazioni minime battericide (MBC) rientrano nell'intervallo delle concentrazioni minime inibenti (MIC).

Effetto sulla flora intestinale nell'uomo

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

Meccanismo di resistenza

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

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

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

Dati di sensibilità in vitro

“Breakpoint” di sensibilità clinici EUCAST, in termini di MIC, per la moxifloxacina (01.01.2012):

| Microrganismo | Sensibile | Resistente |
|---|-----------------------|-----------------------|
| <i>Staphylococcus</i> spp. | ≤ 0.5 mg/l ≥ 24 mm | > 1 mg/l < 21 mm |
| <i>S. pneumoniae</i> | ≤ 0.5 mg/l ≥ 22 mm | > 0.5 mg/l < 22 mm |
| <i>Streptococcus</i> Grouppi 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 |
| <p>* 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 (anaerobi Gram-negativi).</p> | | |

Sensibilità microbiologica

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate per questo sono auspicabili informazioni locali di resistenza, in particolare quando si tratta di infezioni gravi. Se necessario, dovrebbe essere richiesta la consulenza di esperti laddove la prevalenza locale di resistenza è tale che l'utilità dell'agente in almeno alcuni tipi di infezione è discutibile.

| |
|-------------------------------------|
| Specie comunemente sensibili |
|-------------------------------------|

| |
|--|
| <u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus*</i> (meticillino-sensibile) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Gruppo B) <i>Streptococcus</i> gruppo <i>milleri*</i> (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> e <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae*</i> <i>Streptococcus viridans</i> gruppo (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>) |
| <u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae*</i> <i>Haemophilus parainfluenzae*</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis*</i> |
| <u>Microrganismi anaerobi</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp. |
| <u>“Altri” microrganismi</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*</i> <i>Chlamydia trachomatis*</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae*</i> |
| Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema |
| <u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis*</i> <i>Enterococcus faecium*</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant) ⁺ |
| <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>Microrganismi anaerobi</u> <i>Bacteroides fragilis*</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.* |
| Microrganismi intrinsecamente resistenti |
| <u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| * L'attività è stata dimostrata in modo soddisfacente, nei ceppi sensibili, negli studi clinici nelle |

indicazioni autorizzate.

#I ceppi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) sono generalmente resistenti ai fluorochinoloni.

+Tasso di resistenza > 50% in uno o più paesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e biodisponibilità

Dopo somministrazione orale la 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 (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 principio attivo. La moxifloxacin si lega soprattutto all'albumina sierica.

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

| Tessuto | Concentrazione | Rapporto tessuto/plasma |
|----------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Plasma | 3.1 mg/l | - |
| Saliva | 3.6 mg/l | 0.75 - 1.3 |
| Essudato (fluido di bolla) | 1.6 ¹ mg/l | 1.7 ¹ |
| Mucosa bronchiale | 5.4 mg/kg | 1.7 - 2.1 |
| Macrofagi alveolari | 56.7 mg/kg | 18.6 - 70.0 |
| Fluido di rivestimento | 20.7 mg/l | 5 - 7 |

| | | |
|--|-------------------------|--------------------------|
| epiteliale | | |
| Seno mascellare | 7.5 mg/kg | 2.0 |
| Seno etmoidale | 8.2 mg/kg | 2.1 |
| Polipi nasali | 9.1 mg/kg | 2.6 |
| Liquido interstiziale | 1.0 ² mg/l | 0.8 - 1.4 ^{2,3} |
| Apparato genitale femminile* | 10.2 ⁴ mg/kg | 1.72 ⁴ |
| * somministrazione endovenosa di una singola dose di 400 mg 1 10 h dopo somministrazione 2 concentrazione libera 3 da 3 h a 36 h dopo somministrazione 4 al termine dell'infusione | | |

Biotrasformazione

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

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

Eliminazione

La moxifloxacina viene eliminata dal plasma con un'emivita terminale media di circa 12 ore. La clearance corporea totale media apparente dopo una dose di 400 mg è compresa tra 179 e 246 ml/min. La clearance renale è di circa 24 - 53 ml/min, suggerendo un parziale riassorbimento tubulare del principio attivo dai reni.

Dopo una dose di 400 mg, la quantità ritrovata nelle urine (circa il 19% per il principio attivo immodificato, circa il 2,5% per M1 e circa il 14% per M2) e nelle feci (circa il 25% per il principio attivo immodificato, circa il 36% per M1, assente M2) ammonta in totale approssimativamente al 96%.

La somministrazione concomitante di moxifloxacina e ranitidina o probenecid non modifica la clearance renale del principio attivo 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.

Danno renale

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

Compromissione epatica

Sulla base degli studi farmacocinetici condotti fino ad oggi nei pazienti con insufficienza epatica (Child Pugh A, B) non è possibile stabilire se vi siano differenze rispetto ai volontari sani. La compromissione della funzionalità epatica era associata ad una più elevata esposizione ad M1 nel plasma, mentre l'esposizione al principio attivo 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 nel numero di eritrociti e piastrine) nei ratti e nelle scimmie. Come con altri chinoloni, è stata osservata epatotossicità (enzimi epatici elevati e degenerazione vacuolare) nei ratti, nelle scimmie e nei cani. Nelle scimmie si è manifestata tossicità a carico del SNC (convulsioni). Questi effetti sono stati osservati solo dopo trattamento con alte dosi di moxifloxacina o dopo trattamento prolungato.

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

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

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

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

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

Gli studi sulla riproduzione eseguiti nei ratti, nei conigli e nelle scimmie indicano che si verifica un passaggio di moxifloxacin attraverso la placenta. Gli studi nei ratti (p.o. ed e.v.) e nelle scimmie (p.o.) non hanno fornito prove di teratogenicità o di compromissione della fertilità in seguito alla somministrazione di moxifloxacin. Nei feti 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
Mannitolo (E421)
Silice colloidale anidra
Sodio amido glicolato (Tipo A)
idrossipropilcellulosa
talco
magnesio stearato

Film di rivestimento:

Parte alcool polivinilico idrolizzato (E1203)
Macrogol 3350/PEG (E1521)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Talco (E553b)
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Blister di alluminio/alluminio (PA/ALL/PVC- alluminio)

Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astucci contenenti PA / Al / PVC-alluminio blister.

Le compresse rivestite con film sono disponibili in confezioni da:

PA/ALL/PVC- Foglio di alluminio: 5, 6, 7, 10, 25, 50, 70, 80, 100 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Titolare dell'autorizzazione

PHARMATHEN S.A.

Dervenakion 6

Pallini 15351

Attikis

Grecia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042160010 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 5 COMPRESSE IN BLISTER
PA/ALL/PVC-AL

042160022 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 6 COMPRESSE IN BLISTER
PA/ALL/PVC-AL

042160034 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE IN BLISTER
PA/ALL/PVC-AL

042160046 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER
PA/ALL/PVC-AL

042160059 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 25 COMPRESSE IN BLISTER
PA/ALL/PVC-AL

042160061 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER
PA/ALL/PVC-AL
042160073 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 70 COMPRESSE IN BLISTER
PA/ALL/PVC-AL
042160085 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 80 COMPRESSE IN BLISTER
PA/ALL/PVC-AL
042160097 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN
BLISTER PA/ALL/PVC-AL
042160109 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER
PA/ALL/PVC-AL
042160111 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 70 COMPRESSE IN BLISTER
PA/ALL/PVC-AL
042160123 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 80 COMPRESSE IN BLISTER
PA/ALL/PVC-AL
042160135 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN
BLISTER PA/ALL/PVC-AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO