

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Moxifloxacin Aurobindo 400 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 436,32 mg di moxifloxacin cloridrato, equivalente a 400 mg di moxifloxacin.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa di colore rosso opaco, a forma di capsula modificata, rivestita con film con impresso "E 18" su un lato e liscia sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Moxifloxacin Aurobindo 400 mg compresse rivestite con film è indicata nel trattamento delle seguenti infezioni batteriche in pazienti di età pari o superiore ai 18 anni, causate da batteri sensibili alla moxifloxacin (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1). In tutte le indicazioni autorizzate, la moxifloxacin deve essere usata solamente quando sia ritenuto inappropriato l'uso di agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni, o quando questi hanno fallito:

- sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata);
- esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva, inclusa la bronchite ;
- polmonite acquisita in comunità, ad eccezione dei casi gravi;
- malattia infiammatoria pelvica da lieve a moderata (ad es. infezioni del tratto genitale femminile superiore, incluse salpingite e endometrite), senza ascesso tubo-ovarico o pelvico associato.

L'uso delle compresse di moxifloxacin 400 mg rivestite con film non è raccomandato nel trattamento in monoterapia delle infiammazioni pelviche da lievi a moderate ma deve essere somministrato in associazione con un altro appropriato agente antibatterico (ad es. una cefalosporina) a causa dell'aumento della resistenza di *Neisseria gonorrhoeae* alla moxifloxacin, a meno che questa non possa essere esclusa (vedere i paragrafi 4.4 e 5.1).

Moxifloxacin 400 mg compresse rivestite con film può essere inoltre usata per completare un corso di terapia in pazienti che hanno mostrato miglioramenti durante il trattamento iniziale con moxifloxacin per via endovenosa per le seguenti indicazioni:

- polmonite acquisita in comunità;
- infezioni complicate della pelle e della struttura cutanea.

Moxifloxacin 400 mg compresse rivestite con film non deve essere usata per la terapia iniziale di qualsiasi tipo di infezione della pelle o della struttura della pelle o polmonite grave acquisita in comunit . Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dosaggio (adulti)

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

Compromissione della funzionalit  renale/epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalit  renale da lieve a grave o nei pazienti in dialisi cronica, ad es. emodialisi e dialisi peritoneale ambulatoriale continua, non   necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2 per ulteriori dettagli).

Non ci sono dati sufficienti nei pazienti con funzionalit  epatica compromessa (vedere paragrafo 4.3).

Altre popolazioni speciali

Non   necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani o nei pazienti con scarso peso corporeo.

Popolazione pediatrica

La moxifloxacin   controindicata nei bambini e negli adolescenti (<18 anni). La sicurezza e l'efficacia di moxifloxacin nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

La compressa rivestita con film deve essere deglutita intera con sufficiente liquido e pu  essere presa indipendentemente dai pasti.

Durata della somministrazione

Moxifloxacin 400 mg compresse rivestite con film deve essere usata per le seguenti durate di trattamento:

- | | |
|---|-------------|
| - esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva, inclusa bronchite | 5-10 giorni |
| - polmonite acquisita in comunit  | 10 giorni |
| - sinusite batterica acuta | 7 giorni |
| - infiammazioni pelviche da lievi a moderate | 14 giorni |

Moxifloxacin 400 mg compresse rivestite con film   stata studiata in studi clinici fino a 14 giorni di trattamento.

Terapia sequenziale (per via endovenosa seguita da somministrazione orale)

Negli studi clinici con terapia sequenziale la maggior parte dei pazienti sono passati da una terapia endovenosa a una terapia orale entro 4 giorni (polmonite acquisita in comunit ) o 6 giorni (infezioni complicate della cute con complicazioni e dei tessuti molli). La durata totale raccomandata del trattamento endovenoso e orale   di 7-14 giorni per la polmonite acquisita in comunit  e 7-21 giorni per le infezioni complicate della cute e dei tessuti molli.

La dose raccomandata (400 mg una volta al giorno) e la durata della terapia per la specifica indicazione in trattamento non devono essere superate.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilit  alla moxifloxacin, ad altri chinolonici o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

- Pazienti al di sotto dei 18 anni di età.
- Pazienti con anamnesi di patologie del tendine/disturbo correlato al trattamento con chinolonici.

Sia negli studi preclinici che in quelli sull'uomo, sono state osservate alterazioni nell'elettrofisiologia cardiaca in seguito ad esposizione alla moxifloxacina, sotto forma di prolungamento dell'intervallo QT. Per motivi di sicurezza farmacologica, la moxifloxacina è pertanto controindicata in pazienti con:

- prolungamento dell'intervallo QT documentato congenito o acquisito;
- disturbi elettrolitici, in particolare ipokaliemia non corretta;
- bradicardia clinicamente rilevante;
- insufficienza cardiaca clinicamente rilevante con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra;
- anamnesi di aritmia sintomatica.

La moxifloxacina non deve essere usata in concomitanza con altri medicinali che prolungano l'intervallo QT (vedere anche paragrafo 4.5).

A causa di dati clinici limitati, la moxifloxacina è inoltre controindicata in pazienti con funzionalità epatica compromessa (Child Pugh C) e in pazienti con aumento delle transaminasi > 5 volte il Limite Superiore Normale.

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 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 moxifloxacina in particolare nelle infezioni con basso livello di gravità deve essere bilanciato con le informazioni contenute nel paragrafo relativo alle avvertenze e precauzioni.

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

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

Prolungamento dell'intervallo QTc e condizioni cliniche potenzialmente collegate al prolungamento dell'intervallo QTc

La moxifloxacina ha mostrato di prolungare l'intervallo QTc nell'elettrocardiogramma di alcuni pazienti. Nelle analisi degli ECG ottenuti nel programma di studi clinici, il prolungamento del QTc con moxifloxacina è stato $6 \text{ msec} \pm 26 \text{ msec}$, 1,4% rispetto al basale. Le donne possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano l'intervallo QTc poiché tendono ad avere intervalli QTc al basale più lunghi rispetto agli uomini. Anche i pazienti anziani possono essere più sensibili agli effetti sull'intervallo QT associati ai medicinali.

I medicinali che possono ridurre i livelli di potassio devono essere usati con cautela nei pazienti trattati con moxifloxacina (vedere anche i paragrafi 4.3 e 4.5).

La moxifloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con condizioni proaritmiche in atto (in particolare donne e pazienti anziani), quali ischemia miocardica acuta o prolungamento dell'intervallo QT poiché ciò può portare ad un aumento del rischio di aritmie ventricolari (incluse torsioni di punta) e arresto cardiaco (vedere

paragrafo 4.3). L'entità del prolungamento QT può aumentare con l'aumento delle concentrazioni del farmaco. Pertanto non deve essere superata la dose raccomandata.

Se durante il trattamento con moxifloxacina si verificassero segni di aritmia cardiaca, questo deve essere interrotto e deve essere eseguito un ECG.

Ipersensibilità/reazioni allergiche

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

Disturbi epatici gravi

Con moxifloxacina sono stati riferiti casi di epatite fulminante che possono portare a insufficienza epatica (inclusi casi fatali) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvertiti di contattare il medico prima di continuare il trattamento se sviluppano segni e sintomi di malattia epatica fulminante come astenia che si sviluppa rapidamente associata a ittero, urine scure, tendenza al sanguinamento o encefalopatia epatica.

Nei casi in cui si verificano segni di disfunzione epatica devono essere eseguiti test/esami della funzione epatica.

Gravi reazioni avverse cutanee

Reazioni avverse cutanee gravi (SCAR) tra cui necrolisi epidermica tossica (TEN: nota anche come Sindrome di Lyell), sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), che potrebbero essere pericolose per la vita o fatali, sono state segnalate con moxifloxacina (vedere paragrafo 4.8). Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi di gravi reazioni cutanee e devono essere attentamente monitorati. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, la moxifloxacina deve essere immediatamente interrotta e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Se il paziente ha sviluppato una reazione grave come SJS, TEN o AGEP con l'uso di moxifloxacina, il trattamento con moxifloxacina non deve essere riavviato in questo paziente in nessun momento.

Pazienti con predisposizione alle crisi convulsive

È noto che i chinoloni innescano crisi convulsive. In pazienti con disturbi del SNC o in presenza di altri fattori di rischio che possono predisporre alle crisi convulsive o abbassare la soglia dell'epilessia l'uso deve essere effettuato con cautela. In caso di crisi convulsive, il trattamento con moxifloxacina deve essere interrotto e devono essere istituite misure appropriate.

Neuropatia periferica

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

Reazioni psichiatriche

Possono verificarsi reazioni psichiatriche anche dopo la prima somministrazione di chinoloni, inclusa moxifloxacina. In casi molto rari la depressione o le reazioni psicotiche sono progredite in pensieri suicidi e comportamento auto-lesionista come tentativi di suicidio (vedere paragrafo 4.8). Nel caso in cui il paziente sviluppa queste reazioni, la moxifloxacina deve essere interrotta e istituite misure appropriate. Si raccomanda cautela se la moxifloxacina viene utilizzata in pazienti psicotici o in pazienti con anamnesi di malattia psichiatrica.

Diarrea associata ad antibiotico inclusa colite

In associazione con l'uso di antibiotici ad ampio spettro, inclusa moxifloxacina, è stata riferita diarrea associata ad antibiotico (AAD) e colite associata ad antibiotico (AAC), incluse colite pseudomembranosa e diarrea associata a *Clostridioides difficile*, la cui gravità può variare da diarrea lieve a colite fatale. Pertanto è importante prendere in considerazione questa diagnosi in pazienti che sviluppano diarrea grave durante o dopo l'uso di moxifloxacina. Se si sospetta o conferma AAD o AAC, il trattamento in corso con agenti antibatterici, inclusa moxifloxacina, deve essere interrotto e devono essere immediatamente iniziate adeguate misure terapeutiche. Inoltre, devono essere prese misure adeguate per il controllo dell'infezione per ridurre il rischio di trasmissione. I medicinali che inibiscono la peristalsi sono controindicati nei pazienti che sviluppano diarrea grave.

Pazienti con miastenia grave

La moxifloxacina deve essere usata con cautela in pazienti con miastenia grave perché i sintomi possono essere esacerbati.

Tendinite e rottura di tendine

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

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

Aneurisma 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.

Pazienti con compromissione renale

I pazienti anziani con disturbi renali devono usare moxifloxacina con cautela se non sono in grado di mantenere un'adeguata assunzione di liquidi, poiché la disidratazione può aumentare il rischio di insufficienza renale.

Disturbi della visione

Se la visione diviene compromessa o se si manifesta un qualsiasi effetto agli 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 causare reazioni di fotosensibilità nei pazienti. Comunque, gli studi hanno dimostrato che la moxifloxacina presenta un rischio inferiore di indurre fotosensibilità. Ciò nonostante, i pazienti devono essere avvisati di evitare l'esposizione ai raggi UV o alla luce del sole estensiva e/o forte durante il trattamento con moxifloxacina.

Pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

I pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi nell'anamnesi familiare o in atto hanno maggiore tendenza a sviluppare reazioni emolitiche se trattati con chinoloni. Pertanto, la moxifloxacina deve essere usata con cautela in questi pazienti.

Pazienti con infiammazione pelvica

Per i pazienti con infiammazione pelvica complicata (ad es. associata ad ascesso tubo-ovarico o pelvico), per i quali si ritiene necessario il trattamento endovenoso, il trattamento con Moxifloxacina 400 mg compresse rivestite con film non è raccomandato.

L'infiammazione pelvica può essere causata da *Neisseria gonorrhoeae* resistente ai fluorochinoloni. Pertanto in questi casi moxifloxacina deve essere somministrata in concomitanza con un antibiotico appropriato (ad es. cefalosporina) a meno che non possa essere esclusa la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* resistente alla moxifloxacina. Se il miglioramento clinico non viene raggiunto dopo 3 giorni di trattamento, la terapia deve essere riconsiderata.

Pazienti con infezioni complicate della pelle e della struttura cutanea

L'efficacia clinica della moxifloxacina per via endovenosa nel trattamento di infezioni dovute a gravi ustioni, fasciti e infezioni del piede diabetico con osteomielite non è stata stabilita.

Interferenza con i test biologici

La terapia con moxifloxacina può interferire con i test di cultura per *Mycobacterium* spp tramite soppressione della crescita batterica causando risultati falsi negativi nei campioni presi da pazienti in corso di trattamento con moxifloxacina.

Pazienti con infezioni dovute a *Staphylococcus aureus* resistente a meticillina

La moxifloxacina non è raccomandata per il trattamento delle infezioni dovute a *Staphylococcus aureus* resistente a meticillina. In caso di infezione sospetta o accertata dovuta a *Staphylococcus aureus* resistente a meticillina, deve essere iniziato un trattamento con un agente antibatterico appropriato (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

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

Moxifloxacina Aurobindo contiene sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni con medicinali

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

- antiaritmici di classe IA (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)

- antipsicotici (ad es. fenotiazine, pimozide, sertindolo, aloperidolo, sultopride)
- antidepressivi triciclici
- alcuni antimicrobici (saquinavir, sparfloxacina, eritromicina e.v., pentamidina, antimalarici, in particolare alofantrina)
- alcuni antistaminici (terfenadina, astemizolo, mizolastina)
- altri (cisapride, vincamina e.v., bepridile, difemanile).

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

Deve essere osservato un intervallo di circa 6 ore tra la somministrazione di preparati contenenti cationi bivalenti o trivalenti (ad es. antiacidi contenenti magnesio o alluminio, compresse di didanosina, sucralfato e agenti contenenti ferro o zinco) e la somministrazione di moxifloxacina.

La somministrazione concomitante di carbone con una dose orale di 400 mg di moxifloxacina porta a una pronunciata prevenzione dell'assorbimento del farmaco e ad una sua ridotta disponibilità sistemica di oltre l'80%. Pertanto l'uso concomitante di questi due medicinali non è raccomandato (ad eccezione dei casi di sovradosaggio, vedere anche paragrafo 4.9).

Dopo somministrazione ripetuta in volontari sani, la moxifloxacina ha aumentato la C_{max} della digossina di circa il 30% senza effetti sull'AUC o le concentrazioni di valle. Non è necessaria alcuna precauzione per l'uso con la digossina.

Negli studi condotti su volontari diabetici, la somministrazione concomitante di moxifloxacina orale con glibenclamide ha causato una riduzione di circa il 21% nelle concentrazioni plasmatiche di picco della glibenclamide. L'associazione di glibenclamide e moxifloxacina può teoricamente causare un'iperglicemia lieve e transitoria. Tuttavia, i cambiamenti farmacocinetici osservati per glibenclamide non hanno dato luogo a cambiamenti nei parametri cinetici (glicemia, insulina). Pertanto non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti tra moxifloxacina e glibenclamide.

Alterazioni nell'INR

Sono stati segnalati numerosi casi d'incremento dell'attività degli anticoagulanti orali in pazienti trattati con agenti antibatterici, in particolare fluorochinoloni, macrolidi, tetracicline, cotrimoxazolo e alcune cefalosporine. Lo stato infettivo e infiammatorio, l'età e le condizioni generali del paziente sembrano essere fattori di rischio. In queste circostanze, è difficile valutare se il disordine dell'INR (rapporto standardizzato internazionale) sia provocato dall'infezione o dalla terapia antibiotica. Una misura precauzionale è rappresentata dal monitoraggio più frequente dell'INR. Se necessario, il dosaggio dell'anticoagulante orale deve essere aggiustato in maniera appropriata.

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

Studi *in vitro* con gli enzimi del citocromo P450 supportano queste conclusioni. In considerazione di tali risultati è improbabile che si verifichi una reazione metabolica mediata dagli enzimi del citocromo P450.

Interazione con il cibo

La moxifloxacina non ha interazioni clinicamente rilevanti con il cibo, compresi i latticini.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Nell'uomo, la sicurezza di moxifloxacin in gravidanza non è stata valutata. Studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. A causa del rischio sperimentale di lesioni causate dai fluorochinoloni alla cartilagine che sostiene il peso dei feti animali e di lesioni articolari reversibili descritte nei bambini trattati con fluorochinoloni, la moxifloxacin non deve essere usata nelle donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non sono disponibili dati sull'uso durante l'allattamento o sulle donne che allattano al seno. I dati preclinici indicano che piccole quantità di moxifloxacin vengono secrete nel latte materno. In assenza di dati nell'uomo e a causa del rischio sperimentale di danno da parte dei fluorochinoloni alla cartilagine portante degli animali in accrescimento, l'allattamento al seno è controindicato durante la terapia con moxifloxacin (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Studi sugli 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 effettuati studi sugli effetti della moxifloxacin sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. Tuttavia, i fluorochinoloni, inclusa la moxifloxacin, possono causare una compromissione della capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari, a causa delle reazioni a carico del sistema nervoso centrale (ad es. capogiro, perdita acuta transitoria della visione, vedere paragrafo 4.8) o perdita di coscienza acuta e di breve durata (sincope, vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvertiti di verificare le proprie reazioni alla moxifloxacin prima di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse basate su tutti gli studi clinici con moxifloxacin 400 mg (terapia orale e sequenziale) classificati in base alla frequenza sono elencati di seguito.

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

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

Le frequenze sono definite come:

- comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- molto raro ($< 1/10.000$)
- non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni e infestazioni	Superinfezioni dovute a batteri o funghi resistenti come candidiasi vaginale				
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia a Trombocitemia Eosinofilia ematica Tempo di protrombina prolungato/INR aumentato		Livello di protrombina aumentato/INR ridotto Agranulocitosi Pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario		Reazione allergica (vedere paragrafo 4.4)	Anafilassi, incluso lo shock in casi molto rari pericoloso per la vita (vedere paragrafo 4.4) Edema allergico/angioedema (incluso edema laringeo potenzialmente pericoloso per la vita, paragrafo 4.4)		
Disturbi endocrini				Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperlipidemia	Iperglicemia Iperuricemia	Ipoglicemia Coma ipoglicemico	
Disturbi psichiatrici*		Reazioni d'ansia Iperattività psicomotoria/ agitazione	Labilità emotiva Depressione (che in casi molto rari può evolvere in comportamento	Depersonalizzazione Reazioni psicotiche (che possono evolvere a comportamento autolesionista	

			autolesionista, come idee /pensieri suicidi, o tentativi di suicidio, vedere paragrafo 4.4) Allucinazione Delirio	come idee /pensieri suicidi, o tentativi di suicidio, vedere paragrafo 4.4)	
--	--	--	---	--	--

Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie del sistema nervoso*	Cefalea Capogiro	Parestesia e Disestesia Disturbi del gusto (inclusa ageusia in casi molto rari) Confusione e disorientamento o Disturbi del sonno (principalmente insonnia) Tremore Vertigine Sonnolenza	Ipoestesia Disturbi dell'olfatto (inclusa anosmia) Sogni anormali Alterazione della coordinazione (inclusi disturbi dell'andatura, dovuti ad es. a capogiri o vertigini) Convulsioni inclusi convulsioni da grande male (vedere paragrafo 4.4) Disturbi dell'attenzione Disturbi del linguaggio Amnesia Neuropatia periferica e polineuropatia	Iperestesia	
Patologie dell'occhio*		Disturbi visivi inclusa diplopia e visione offuscata (in particolare nel corso di reazioni del SNC, vedere paragrafo 4.4)		Perdita transitoria della visione (in particolare nel corso di reazioni del SNC, vedere paragrafi 4.4 e 4.7)	
Patologie dell'orecchio e del labirinto*			Tinnito Compromissione dell'udito inclusa sordità (solitamente reversibile)		
Patologie cardiache	Prolungamento dell'intervallo QT in pazienti con ipokaliemia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)	Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4) Palpitazioni Tachicardia Fibrillazione atriale Angina pectoris	Tachiaritmie ventricolari Sincope (ad es. perdita di coscienza acuta e di breve durata)	Aritmie non specificate Torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4) Arresto cardiaco (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie vascolari		Vasodilatazione	Iperensione	Vasculite	

		Ipotensione		
--	--	-------------	--	--

Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea (incluse le condizioni asmatiche)			
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Diarrea	Appetito e assunzione di cibo ridotti Costipazione Dispepsia Flatulenza Gastrite Amilasi aumentata	Disfagia Stomatite Colite associata ad antibiotici (inclusa colite pseudo membranosa, in casi molto rari associata a complicazioni pericolose per la vita, vedere 4.4)		
Patologie epatobiliari	Aumento delle transaminasi	Compromission e epatica (incluso aumento dell'LDH) Bilirubina aumentata Gamma-glutamyl-trasferasi aumentata Aumento nel sangue della fosfatasi alcalina	Ittero Epatite (principalmente colestatica)	Epatite fulminante che può causare insufficienza epatica pericolosa per la vita (inclusi casi fatali, vedere paragrafo 4.4)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Eruzione cutanea Orticaria Pelle secca		Reazioni bollose della pelle come sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita, vedere paragrafo 4.4)	Pustulosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*		Artralgia Mialgia	Tendinite (vedere paragrafo 4.4) Crampi muscolari Spasmi muscolari Debolezza muscolare	Rotture del tendine (vedere paragrafo 4.4) Artrite Rigidità muscolare Esacerbazione dei sintomi della miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	Rabdomiolisi

Patologie renali e urinarie		Disidratazione	Compromissione renale (inclusi aumenti dell'azoto ureico ematico e della creatinina) Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*		Sensazione di malessere (principalmente astenia o affaticamento) Condizioni dolorose (incluso dolore alla schiena e al torace, dolore pelvico e degli arti) Sudorazione	Edema		

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

Casi molto rari dei seguenti effetti indesiderati, che non si può escludere possano verificarsi anche durante il trattamento con moxifloxacina, sono stati segnalati con altri fluorochinoloni: aumento della pressione intracranica (incluso pseudotumor cerebri), ipernatriemia, ipercalcemia, anemia emolitica, 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 <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono raccomandate contromisure specifiche in caso di sovradosaggio accidentale. In caso di sovradosaggio si deve praticare un trattamento sintomatico. Deve essere effettuato un monitoraggio con ECG, a causa della possibilità di prolungamento dell'intervallo QT. La somministrazione concomitante di carbone con una dose di 400 mg di moxifloxacina per via orale riduce la disponibilità sistemica del farmaco di oltre l'80%. L'uso di carbone subito dopo l'assorbimento può essere utile per prevenire un aumento eccessivo nell'esposizione sistemica alla moxifloxacina in caso di sovradosaggio orale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici chinolonici, Fluorochinoloni;
Codice ATC: J01MA14

Meccanismo d'azione:

Moxifloxacinina è attiva *in vitro* contro una vasta gamma di patogeni Gram-positivi e Gram-negativi.

L'azione battericida della moxifloxacinina deriva dall'inibizione di entrambe le topoisomerasi II (DNA-girasi e topoisomerasi IV), necessarie per la replicazione, la trascrizione e la riparazione del DNA batterico.

Sembra che la metà del gruppo C8-metossi contribuisca ad un aumento dell'attività o ad una riduzione della selezione dei mutanti resistenti di batteri Gram-positivi rispetto alla metà del gruppo C8-H. La presenza del sostituito voluminoso bicicloammina in posizione C-7 previene l'efflusso attivo, associato con i geni *nor A* o *pmr A* osservato in alcuni batteri Gram-positivi.

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

Effetto sulla flora intestinale nell'uomo

Le seguenti modificazioni della flora intestinale sono state osservate in volontari in seguito alla somministrazione orale di moxifloxacinina: si sono ridotti *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp., e *Klebsiella* spp., così come gli anaerobi *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp., e *Peptostreptococcus* spp. Per *Bacteroides fragilis* c'è stato un aumento. Queste modificazioni sono rientrate nella norma entro due settimane.

Meccanismo di resistenza

I meccanismi di resistenza che inattivano le penicilline, le cefalosporine, gli aminoglicosidici, i macrolidi e le tetracicline non interferiscono con l'attività antibatterica di moxifloxacinina. Altri meccanismi di resistenza come le barriere di permeazione (comuni nella *Pseudomonas aeruginosa*) e i meccanismi di efflusso possono avere effetti sulla sensibilità alla moxifloxacinina.

La resistenza *in vitro* alla moxifloxacinina viene acquisita attraverso un processo graduale, tramite mutazioni a livello del sito bersaglio di entrambe le topoisomerasi II, DNA-girasi e topoisomerasi IV. La moxifloxacinina è scarsamente soggetta a meccanismi di efflusso attivo negli organismi Gram-positivi.

Con altri fluorochinoloni si osserva resistenza crociata. Tuttavia, poiché in alcuni batteri Gram-positivi la moxifloxacinina inibisce le topoisomerasi II e IV con attività simile, questi batteri possono essere resistenti ad altri chinoloni ma sensibili alla moxifloxacinina.

Breakpoints "Breakpoint" di sensibilità clinici EUCAST, in termini di MIC e prove di diffusione su disco, per la moxifloxacinina (01.01.2019):

Organismo	Sensibile	Resistente
<i>S. aureus</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 25 mm	> 0,25 mg/l < 25 mm
<i>Coagulase-negative staphylococci</i>	≤ 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	> 0,5 mg/l

	≥ 19 mm	< 19 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,125 mg/l ≥ 28 mm	> 0,125 mg/l < 28 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 26 mm	> 0,25 mg/l < 26 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 22 mm	> 0,25 mg/l < 22 mm
<i>Corynebacterium</i> spp	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
Breakpoints non correlati ad alcuna specie*	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
* Questi breakpoints devono essere usati solo quando non siano stati stabiliti breakpoints specie specifici o altre raccomandazioni (un asterisco o una nota) nella tabella specie-specifica.		

Sensibilità microbiologica

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

Specie comunemente sensibili
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (sensibile alla meticillina) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Gruppo B) <i>Streptococcus milleri</i> group* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> e <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Gruppo A) <i>Streptococcus viridans</i> group (<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> e <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 essere un problema
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (resistente alla meticillina) ⁺
<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> *
Microrganismi anaerobi
<i>Bacteroides fragilis</i> *
<i>Peptostreptococcus spp.</i> *
Organismi intrinsecamente resistenti
Microrganismi aerobi Gram-positivi
<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
+ Percentuale di resistenza > 50% in uno o più paesi

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e biodisponibilità

Dopo somministrazione orale moxifloxacina è assorbita rapidamente e quasi completamente. La biodisponibilità assoluta è approssimativamente del 91%.

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

Distribuzione

La moxifloxacina viene distribuita 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 di circa 2 l/kg. Gli esperimenti *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato un legame con le proteine di circa 40-42% indipendentemente dalla concentrazione del farmaco. La moxifloxacina si lega principalmente all'albumina sierica.

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

Tessuto	Concentrazione	Sito: rapporto plasmatico
Plasma	3,1 mg/l	-
Saliva	3,6 mg/l	0,75 – 1,3
Liquido vescicale	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 del rivestimento epiteliale	20,7 mg/l	5 – 7
Seno maxillare	7,5 mg/kg	2,0
Seno etmoide	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}

Tratto genitale femminile *	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴
* somministrazione endovenosa di una dose singola da 400 mg		
¹ 10 h dopo la somministrazione		
² concentrazione non legata		
³ da 3 h fino a 36 h dopo la dose		
⁴ al termine dell'infusione		

Metabolismo

Moxifloxacina subisce una biotrasformazione di fase II e viene escreta per via renale e biliare/fecale come farmaco immutato ma anche in forma di sulfo-composto (M1) e glucuronide (M2). M1 e M2 sono i soli metaboliti importanti nell'uomo, ma sono entrambi microbiologicamente inattivi.

In studi clinici di fase I e *in vitro* non sono state osservate interazioni farmacocinetiche metaboliche con altri farmaci che subiscono una biotrasformazione di fase I che coinvolge gli enzimi del citocromo P450. Non ci sono segni di metabolismo ossidativo.

Eliminazione

Moxifloxacina viene eliminata dal plasma con un'emivita terminale di circa 12 ore. La clearance corporea totale media apparente dopo una dose da 400 mg varia da 179 a 246 ml/min. La clearance renale equivaleva a circa 24-53 ml/min suggerendo un parziale riassorbimento tubulare del farmaco da parte dei reni.

Dopo una dose di 400 mg, la quantità recuperata nelle urine (circa il 19% per il farmaco immutato, circa il 2,5% per M1 e circa il 14% per M2) e nelle feci (circa il 25% del farmaco immutato, circa il 36% per M1 e nessuna percentuale recuperata per M2) ammontava in totale al 96%.

La somministrazione concomitante di moxifloxacina con ranitidina o probenecid non ha alterato la clearance renale del farmaco originario.

Anziani e pazienti con basso peso corporeo

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

Compromissione renale

Le proprietà farmacocinetiche di moxifloxacina non sono significativamente differenti nei pazienti con compromissione renale (inclusa la clearance della creatinina > 20 ml/min/1,73 m²). Poiché la funzionalità renale si riduce, le concentrazioni di metabolita M2 (glucuronide) aumentano fino ad un fattore di 2,5 (con una clearance della creatinina di < 30 ml/min/1,73 m²).

Compromissione epatica

Sulla base degli studi farmacocinetiche condotti finora in pazienti con insufficienza epatica (Child Pugh A, B), non è possibile determinare se vi siano differenze rispetto ai volontari sani. La compromissione della funzionalità epatica è stata associata con l'elevata esposizione a M1 nel plasma, laddove l'esposizione al farmaco originario non sia stata comparabile all'esposizione nei volontari sani. Non esiste esperienza sufficiente nell'uso clinico di moxifloxacina nei pazienti con funzionalità epatica compromessa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati osservati effetti sul sistema ematopoietico (lieve riduzione nel numero di eritrociti e piastrine) nei ratti e nelle scimmie. Come con altri chinoloni, è stata osservata tossicità epatica (aumento degli enzimi epatici e degenerazione vacuolare) nei ratti, nelle scimmie e nei cani. Nelle scimmie si è verificata tossicità a livello del sistema nervoso centrale (convulsioni). Questi effetti sono stati osservati solo in seguito al trattamento con dosi elevate di moxifloxacina o in seguito a trattamento prolungato.

Come altri chinoloni, la moxifloxacinina è risultata genotossica nei test *in vitro* che utilizzavano batteri o cellule di mammifero. Poiché questi effetti possono essere spiegati da un'interazione con la girasi nei batteri e – a concentrazioni elevate – da un'interazione con la topoisomerasi II nelle cellule di mammifero, si può presumere una concentrazione soglia per la genotossicità. Nei test *in vivo* non ci sono evidenze di genotossicità nonostante fossero usate dosi molto elevate di moxifloxacinina. Può così essere garantito un sufficiente margine di sicurezza rispetto alla dose terapeutica nell'uomo. La moxifloxacinina è risultata non cancerogena in uno studio di iniziazione- promozione nei ratti.

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

Ad alte concentrazioni, la moxifloxacinina è un inibitore della componente rapida della corrente rettificante 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 chinolonici causano lesioni nella cartilagine delle articolazioni sinoviali maggiori negli animali in accrescimento. La più bassa dose orale di moxifloxacinina 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 moxifloxacinina 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 moxifloxacinina. 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

Sodio amido glicolato (Tipo A)

Povidone (K-30)

Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa

Titanio diossido (E171)

Macrogol 4000

Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Moxifloxacina compresse rivestite con film sono disponibili in:

Blister in PVC/PVdC – foglio d'Alluminio:

Moxifloxacina 400 mg compresse: 1, 5, 7, 10, 14, 25, 50, 70, 80 e 100 compresse.

Flacone in HDPE con chiusura in polipropilene:

Moxifloxacina 400 mg compresse: 30 e 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

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.

via San Giuseppe, 102

21047 Saronno (VA)

Italia

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

042077014 - " 400 mg compresse rivestite con film " 1 compressa in blister PVC/PVDC/AL
042077026 - " 400 mg compresse rivestite con film " 5 compresse in blister PVC/PVDC/AL
042077038 - " 400 mg compresse rivestite con film " 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL
042077040 - " 400 mg compresse rivestite con film " 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL
042077053 - " 400 mg compresse rivestite con film " 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL
042077065 - " 400 mg compresse rivestite con film " 25 compresse in blister PVC/PVDC/AL
042077077 - " 400 mg compresse rivestite con film " 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL
042077089 - " 400 mg compresse rivestite con film " 70 compresse in blister PVC/PVDC/AL
042077091 - " 400 mg compresse rivestite con film " 80 compresse in blister PVC/PVDC/AL
042077127 - " 400 mg compresse rivestite con film " 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL
042077103 - " 400 mg compresse rivestite con film " 30 compresse in flacone HDPE
042077115 - " 400 mg compresse rivestite con film " 1000 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 13/02/2014

Data del rinnovo più recente: 29/05/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco