

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Moxidrop 5 mg/mL collirio, soluzione in contenitore monodose.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL di soluzione contiene 5,45 mg di moxifloxacina cloridrato (equivalente a 5 mg di moxifloxacina).

Ogni goccia di collirio contiene 160 mcg di moxifloxacina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio (soluzione) in contenitore monodose.

Soluzione trasparente, di colore giallo pallido (pH 6,3 – 7,3, osmolarità 270-320 mOsm/kg).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento topico della congiuntivite batterica purulenta, causata da ceppi sensibili alla moxifloxacina (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uso in pazienti adulti, inclusi gli anziani (≥ 65 anni)

La dose è di una goccia 3 volte al giorno nell'occhio/i affetto/i.

L'infezione normalmente migliora entro 5 giorni e il trattamento dovrà poi essere continuato per altri 2-3 giorni. Se entro 5 giorni dall'inizio della terapia non si osserva alcun miglioramento, la diagnosi e/o il trattamento dovranno essere riesaminati. La durata del trattamento dipende dalla gravità del disturbo e dal decorso clinico e batteriologico dell'infezione.

Popolazione pediatrica

Non è necessaria alcuna modifica della dose.

Uso in pazienti con insufficienza epatica o renale

Non è necessaria alcuna modifica della dose.

Modo di somministrazione

Solo per uso oftalmico. Non usare per iniezioni. Moxidrop 5 mg/mL collirio, soluzione in contenitore monodose non deve essere iniettato nella zona sottocongiuntivale e nemmeno introdotto direttamente nella camera anteriore dell'occhio.

La soluzione contenuta in un singolo contenitore monodose deve essere utilizzata immediatamente dopo l'apertura per la somministrazione all'occhio(i) affetto(i). Per impedire la contaminazione, si deve porre attenzione a non toccare le palpebre, le aree circostanti o altre superfici.

Al fine di impedire che le gocce vengano assorbite attraverso la mucosa nasale, in particolare nei neonati o nei bambini, i dotti nasolacrimali devono essere tenuti chiusi con le dita per 2 – 3 minuti dopo la somministrazione delle gocce.

Se viene usato più di un medicinale topico oftalmico, i medicinali devono essere somministrati a distanza di almeno 5 minuti. Gli unguenti oculari devono essere somministrati per ultimi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In pazienti a cui sono stati somministrati chinoloni per via sistemica sono state registrate reazioni di ipersensibilità (anafilattiche) gravi ed occasionalmente fatali, alcune successive alla prima dose. Alcune reazioni sono state accompagnate da collasso circolatorio, perdita di coscienza, angioedema (compresi edema della laringe, della faringe o della faccia), ostruzione delle vie respiratorie superiori, dispnea, orticaria e prurito (vedere paragrafo 4.8).

In caso di reazione allergica a Moxidrop, sospendere l'uso del medicinale. Reazioni di ipersensibilità acute gravi alla moxifloxacina o a qualsiasi altro componente del prodotto possono richiedere un trattamento di emergenza immediato. La somministrazione di ossigeno e il trattamento delle vie respiratorie devono essere adottati laddove clinicamente indicati.

Come con altri antinfettivi, l'uso prolungato può comportare una crescita eccessiva di organismi non sensibili, compresi funghi. In caso di superinfezione, sospendere l'uso e instaurare una terapia alternativa.

In seguito a terapia sistemica con fluorochinoloni, inclusa la moxifloxacina, si possono verificare infiammazione o rottura del tendine, in particolare nei pazienti anziani ed in quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi. In seguito alla somministrazione oftalmica di Moxidrop, le concentrazioni plasmatiche di moxifloxacina sono molto inferiori rispetto a quelle che si ottengono dopo somministrazione orale di moxifloxacina a dosi terapeutiche (vedere paragrafi 4.5 e 5.2), tuttavia bisogna avere cautela ed il trattamento con Moxidrop deve essere interrotto al primo segno di infiammazione del tendine (vedere paragrafo 4.8).

Moxidrop non deve essere usato per la profilassi o il trattamento empirico della congiuntivite gonococcica, compresa l'ophthalmia neonatorum gonococcica, a causa della prevalenza di *Neisseria gonorrhoeae* resistente ai fluorochinoloni. Pazienti con infezioni oculari causate da *Neisseria gonorrhoeae* devono ricevere un trattamento sistemico appropriato.

Ai pazienti si deve comunicare di non indossare lenti a contatto in caso di segni e sintomi di infezione oculare batterica.

Popolazione pediatrica

I dati sono molto limitati per stabilire efficacia e sicurezza di Moxidrop nel trattamento della congiuntivite nei neonati. Pertanto l'uso di questo medicinale non è raccomandato per trattare la congiuntivite nei neonati.

Neonati con ophthalmia neonatorum devono ricevere un trattamento appropriato per la loro condizione, ad es. trattamento sistemico in casi dovuti a *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae*.

Il medicinale non è raccomandato per il trattamento della *Chlamydia trachomatis* in pazienti di età inferiore ai 2 anni in quanto non è stato valutato in questi pazienti. Pazienti di età superiore ai 2 anni

con infezioni oculari causate da *Chlamydia trachomatis* devono ricevere un trattamento sistemico appropriato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione specifici con Moxidrop. Data la bassa concentrazione sistemica di moxifloxacina a seguito della somministrazione oculare topica del medicinale (vedere paragrafo 5.2), è improbabile che si verifichino interazioni con il farmaco.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Moxidrop in donne in gravidanza sono in numero limitato. Tuttavia, non sono previsti effetti sulla gravidanza in quanto l'esposizione sistemica alla moxifloxacina è trascurabile. Il medicinale può essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se la moxifloxacina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno. Studi condotti sugli animali hanno evidenziato escrezione di bassi livelli nel latte materno in seguito a somministrazione orale di moxifloxacina. Tuttavia, alle dosi terapeutiche di Moxidrop non sono previsti effetti sui lattanti. Il medicinale può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi per valutare l'effetto della somministrazione oftalmica di Moxidrop sulla fertilità.

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

Moxidrop non influenza, o influenza in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, tuttavia, come con qualsiasi collirio, l'annebbiamento transitorio della vista, nonché altri disturbi della visione, possono pregiudicare la capacità di guidare o utilizzare macchinari. Se si manifesta un offuscamento della visione dopo l'instillazione, il paziente dovrà attendere che la visione torni chiara prima di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In studi clinici che hanno coinvolto 2252 pazienti, la moxifloxacina 5 mg/mL collirio, soluzione è stata somministrata fino a 8 volte al giorno, con oltre 1900 di questi pazienti trattati 3 volte al giorno. L'intera popolazione sottoposta a valutazione di sicurezza a cui è stato somministrato il medicinale era costituita da 1389 pazienti provenienti dagli Stati Uniti e dal Canada, 586 pazienti dal Giappone e 277 pazienti dall'India. In nessuno degli studi clinici sono stati riportati effetti indesiderati gravi di tipo oftalmico o sistemico correlati al medicinale. Gli effetti indesiderati correlati al trattamento riportati con maggior frequenza con il medicinale sono stati irritazione e dolore oculare, verificatisi con un'incidenza complessiva compresa tra l'1 e il 2%. Queste reazioni sono risultate lievi nel 96% dei pazienti che le hanno sperimentate, con la conseguenza che solo 1 paziente ha interrotto la terapia.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono classificate secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Emoglobina diminuita.
Disturbi del sistema immunitario	non nota	Ipersensibilità.
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
	Raro	Parestesia
	Non nota	Capogiro.
Patologie dell'occhio	Comune	Dolore oculare, irritazione oculare.
	Non comune	Cheratite puntata, occhio secco, emorragia congiuntivale, iperemia oculare, prurito oculare, edema delle palpebre, fastidio oculare.
	Raro	Difetto epiteliale della cornea, disturbo corneale, congiuntivite, blefarite, tumefazione degli occhi, edema congiuntivale, visione offuscata, acuità visiva ridotta, astenopia, eritema della palpebra.
	Non nota	Endoftalmite, cheratite ulcerativa, erosione della cornea, abrasione corneale, pressione intraoculare aumentata, opacità corneale, infiltrati della cornea, depositi corneali, allergia oculare, cheratite, edema corneale, fotofobia, edema delle palpebre, lacrimazione aumentata, secrezione oculare, sensazione di corpo estraneo negli occhi.
Patologie cardiache	Non nota	Palpitazioni.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Fastidio nasale, dolore della laringe, sensazione di corpo estraneo (gola).
	Non nota	Dispnea.
Patologie gastrointestinali	Non comune	Disgeusia.
	Raro	Vomito.

	Non nota	Nausea.
Patologie epatobiliari	Raro	Alanina aminotransferasi aumentata, gamma-glutamiltransferasi aumentata.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Eritema, eruzione cutanea, prurito, orticaria.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

In pazienti in trattamento con una terapia di chinoloni per via sistemica sono state riportate reazioni di ipersensibilità (anafilattiche) gravi ed occasionalmente fatali, in alcuni casi a seguito della somministrazione della prima dose. Alcune reazioni erano accompagnate da collasso circolatorio, perdita di coscienza, angioedema (incluso edema della laringe, della faringe o della faccia), ostruzione delle vie respiratorie superiori, dispnea, orticaria e sensazione di prurito (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti in trattamento sistemico con fluorochinoloni sono state riportate rotture della spalla, della mano, del tendine d'Achille o di altri tendini che hanno richiesto un intervento chirurgico per l'aggiustamento o hanno portato a disabilità prolungata. Gli studi e l'esperienza post-marketing con i chinoloni sistemici indicano che il rischio di tali rotture può aumentare nei pazienti in trattamento con corticosteroidi, specialmente nei pazienti anziani e nei casi in cui i tendini, incluso il tendine d'Achille, siano sottoposti a stress elevato (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Negli studi clinici, la moxifloxacina 5 mg/mL collirio, soluzione si è dimostrata sicura per l'uso nei pazienti pediatrici, inclusi i neonati. Nei pazienti di età inferiore ai 18 anni, le due reazioni avverse più frequenti sono state l'irritazione oculare ed il dolore oculare, entrambe verificatesi con una percentuale di incidenza dello 0,9%.

Sulla base dei dati forniti dagli studi clinici che hanno interessato pazienti pediatrici, inclusi i neonati (vedere paragrafo 5.1), il tipo e la gravità delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica sono simili a quelle negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

La capacità limitata del sacco congiuntivale di trattenere i prodotti oftalmici esclude praticamente qualsiasi sovradosaggio del medicinale.

La quantità totale di moxifloxacina in un singolo contenitore è troppo piccola per indurre effetti avversi in seguito a ingestione accidentale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici; antinfettivi, fluorochinoloni, codice ATC: S01AE07

Meccanismo d'azione

La moxifloxacin, un fluorochinolone di quarta generazione, inibisce la DNA girasi e la topoisomerasi IV necessarie per la replicazione, la riparazione e la ricombinazione del DNA batterico.

Resistenza

La resistenza ai fluorochinoloni, compresa la moxifloxacin, si verifica generalmente attraverso mutazioni cromosomiali nei geni che codificano la DNA girasi e la topoisomerasi IV. Nei batteri Gram-negativi, la resistenza alla moxifloxacin può essere dovuta a mutazioni in *mar* (multiple antibiotic resistance) e in *qnr* (quinolone resistance) nei sistemi genetici. La resistenza è anche associata all'espressione da parte dei batteri di proteine di efflusso e di enzimi inattivanti. Non è prevista resistenza crociata ai beta-lattamici, ai macrolidi e agli aminoglicosidi a causa del diverso meccanismo d'azione.

Breakpoints dei test di suscettibilità

I breakpoint (mg/l) di concentrazione minima inibitoria (MIC) stabiliti dal Comitato Europeo sui Test della Sensibilità Antimicrobica (EUCAST) sono i seguenti:

<i>Corynebacterium</i> spp.	S ≤ 0.5, R > 0.5
<i>Staphylococcus aureus</i>	S ≤ 0.25, R > 0.25
<i>Staphylococcus</i> , coagulase-negative	S ≤ 0.25, R > 0.25
<i>Streptococcus</i> gruppi A, B, C e G	S ≤ 0.5, R > 0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	S ≤ 0.5, R > 0.5
<i>Haemophilus influenza</i>	S ≤ 0.125, R > 0.125
<i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0.25, R > 0.25
<i>Enterobacterales</i>	S ≤ 0.25, R > 0.25
Non legato alla specie	S ≤ 0.25, R > 0.25

I breakpoint *in vitro* sono stati utili nel predire l'efficacia clinica della moxifloxacin quando somministrata per via sistemica. Questi breakpoint potrebbero non essere applicabili all'uso topico oculare del medicinale poiché si ottengono concentrazioni più elevate nell'occhio e le circostanze fisico/chimiche locali possono influenzare l'attività del prodotto nel sito di somministrazione.

Suscettibilità:

La prevalenza della resistenza acquisita per determinate specie può variare a seconda della regione geografica e con il passare del tempo ed è auspicabile ottenere dati locali sulla resistenza soprattutto per il trattamento delle infezioni gravi. Se necessario, rivolgersi agli esperti del settore se la prevalenza locale della resistenza è tale da rendere dubbia l'utilità della moxifloxacin perlomeno in alcuni tipi di infezione.

SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI

Microrganismi Gram-positivi aerobi:

Corynebacterium specie compresi
Corynebacterium diphtheriae
Staphylococcus aureus (sensibile alla meticillina)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Gruppo *Streptococcus viridans*

Microrganismi Gram-negativi aerobi:

Enterobacter cloacae
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Serratia marcescens

Microrganismi anaerobici:*Propionibacterium acnes***Altri microrganismi:***Chlamydia trachomatis***SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÒ RAPPRESENTARE UN PROBLEMA****Microrganismi Gram-positivi aerobi:***Staphylococcus aureus* (resistente alla meticillina)*Staphylococcus*, specie coagulase-negativa (resistente alla meticillina)**Microrganismi Gram-negativi aerobi:***Neisseria gonorrhoeae***Altri microrganismi:**

Nessuno

ORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI**Microrganismi Gram-negativi aerobi:***Pseudomonas aeruginosa***Altri microrganismi:**

Nessuno

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito alla somministrazione topica oculare di moxifloxacin 5 mg/mL collirio, la moxifloxacin è stata assorbita nella circolazione sistemica. Le concentrazioni plasmatiche di moxifloxacin sono state misurate in 21 soggetti di sesso maschile e femminile ai quali sono state somministrate dosi topiche oculari bilaterali del medicinale 3 volte al giorno per 4 giorni. I valori medi di C_{max} e AUC allo stato stazionario erano di 2,7 ng/mL e 41,9 ng·hr/mL, rispettivamente. Questi valori di esposizione sono circa 1600 e 1200 volte più bassi rispetto ai valori medi C_{max} e AUC riportati in seguito all'assunzione per via orale di dosi terapeutiche di 400 mg di moxifloxacin. L'emivita plasmatica della moxifloxacin è stata stimata pari a 13 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi non clinici sono stati osservati effetti solo ad esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione massima nell'uomo, a seguito di somministrazione oculare, dato che indica una minima rilevanza ai fini clinici.

Come con altri chinoloni, la moxifloxacin si è dimostrata anche genotossica *in vitro* in batteri e cellule di mammifero. Dato che questi effetti possono essere ricondotti alle interazioni con la girasi batterica e in concentrazioni considerevolmente più alte a interazioni con la topoisomerasi II in cellule di mammifero, si può assumere un livello di soglia per la genotossicità. In test *in vivo*, non è stata trovata alcuna evidenza di genotossicità, nonostante le alte dosi di moxifloxacin. Le dosi terapeutiche per uso umano forniscono pertanto un adeguato margine di sicurezza. Non è stato osservato alcun effetto cancerogeno in un modello iniziazione/promozione sui ratti.

Al contrario di altri chinoloni, la moxifloxacin si è dimostrata priva di proprietà fototossiche e fotogenotossiche nel corso di estesi studi *in vitro* ed *in vivo*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acido borico

Sodio idrossido e, se applicabile, acido cloridrico (per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Non utilizzare per più di 3 mesi dopo l'apertura della bustina di alluminio.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare i contenitori monodose nella bustina di alluminio e nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

Il contenuto di un contenitore monodose è destinato all'uso immediato dopo l'apertura.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Moxidrop è fornito in un flacone in contenitori monodose trasparenti in polietilene a bassa densità (LDPE). Due strisce da 5 contenitori monodose ciascuna sono confezionate in una bustina di alluminio laminato.

Sono disponibili confezioni da 10 o 30 contenitori monodose con 0,4 mL di soluzione ciascuno.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pharma Stulln GmbH
Werksstrasse 3
92551 Stulln
Germania

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

049754017 - "5mg/mL collirio, soluzione in contenitore monodose" 10 contenitori monodose in LDPE da 0,4 mL

049754029 - "5mg/mL collirio, soluzione in contenitore monodose" 30 contenitori monodose in LDPE da 0,4 mL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco