

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. Denominazione del medicinale

Avalox 400 mg compresse rivestite con film

2. Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di moxifloxacina come cloridrato.
Eccipiente: la compressa rivestita con film contiene lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. Forma farmaceutica

Compressa rivestita con film.
Comprese di colore rosso spento, contrassegnate con "M400" su un lato e "BAYER" sull'altro.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Avalox 400 mg compresse rivestite con film è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni batteriche:

- Riacutizzazione di bronchite cronica
- Polmonite acquisita in comunità, con l'esclusione delle forme gravi
- Sinusite acuta batterica (adeguatamente diagnosticata)

Avalox 400 mg compresse rivestite con film è indicato per il trattamento delle infezioni di cui sopra, qualora siano sostenute da batteri sensibili alla moxifloxacina.

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.

Insufficienza renale/epatica

Non sono necessari aggiustamenti di dosaggio nei pazienti con insufficienza renale da lieve a severa o nei pazienti in dialisi cronica, cioè emodialisi o dialisi peritoneale ambulatoriale continua (vedere paragrafo 5.2 per maggiori dettagli).
I dati nei pazienti con ridotta funzionalità epatica sono insufficienti (vedere paragrafo 4.3).

Altre categorie particolari di pazienti

Non sono necessari aggiustamenti di dosaggio negli anziani e nei pazienti con basso peso corporeo.

Bambini e adolescenti

La moxifloxacina è controindicata nei bambini e negli adolescenti in fase di crescita. 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:

- | | |
|--|-------------|
| - Riacutizzazione di bronchite cronica | 5-10 giorni |
| - Polmonite acquisita in comunità | 10 giorni. |
| - Sinusite acuta | 7 giorni. |

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

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.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Bambini e adolescenti in fase di crescita.
- Pazienti con un'anamnesi di malattia/disturbo dei tendini correlata al trattamento con chinoloni.

Sia nelle sperimentazioni precliniche che nell'uomo, in seguito ad esposizione alla moxifloxacinina sono state osservate modificazioni nell'elettrofisiologia cardiaca, sotto forma di prolungamento dell'intervallo QT. Per ragioni di sicurezza, la moxifloxacinina è pertanto controindicata nei pazienti con:

- Documentato prolungamento del QT congenito o acquisito
- Alterazioni elettrolitiche, in particolare ipokaliemia non corretta
- Bradicardia clinicamente rilevante
- Insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra, clinicamente rilevante
- Anamnesi di aritmie sintomatiche

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

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

- Per i fluorochinoloni, compresa la moxifloxacinina, 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. In questi casi è necessario interrompere la terapia con moxifloxacinina ed istituire un adeguato trattamento (ad es. il trattamento dello shock).
- In alcuni pazienti la moxifloxacinina ha determinato un prolungamento dell'intervallo QTc dell'elettrocardiogramma. Nell'analisi degli ECG ottenuti nel programma di sperimentazione clinica, il prolungamento del QTc con moxifloxacinina è stato pari a 6 msec, \pm 26 msec, 1,4% rispetto al valore basale.
Nei pazienti che ricevono moxifloxacinina, i farmaci in grado di ridurre i livelli di potassio devono essere impiegati con cautela.
La moxifloxacinina deve essere usata con cautela nei pazienti con condizioni in atto che possono favorire lo sviluppo di aritmie, 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.
Il beneficio di un trattamento con moxifloxacinina, specialmente nel caso di infezioni non particolarmente gravi, deve essere valutato in rapporto alle informazioni contenute nel paragrafo "Avvertenze e precauzioni".
Qualora si manifestino segni di aritmia cardiaca durante il trattamento con moxifloxacinina, interrompere il trattamento ed eseguire un ECG.
- **Con la moxifloxacinina, sono stati segnalati casi di epatite fulminante, potenzialmente esitanti in 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.
- È noto che i chinoloni possono provocare convulsioni. Il prodotto deve essere usato con cautela nei pazienti con disturbi del SNC che possono predisporre alle convulsioni o abbassare la soglia convulsiva.
- Sono stati segnalati casi di colite da antibiotici (compresa la colite pseudomembranosa) associati all'impiego di antibiotici ad ampio spettro, compresa la moxifloxacinina; pertanto, è importante che questa diagnosi venga presa in considerazione nei pazienti che sviluppino grave diarrea durante o dopo l'uso di moxifloxacinina. In tale situazione devono essere instaurate immediatamente adeguate misure terapeutiche. Sono controindicati i farmaci che inibiscono la peristalsi.
- In corso di terapia con chinoloni, compresa la moxifloxacinina, possono verificarsi infiammazione e rottura dei tendini, in particolare nei pazienti anziani e in quelli in trattamento concomitante con corticosteroidi. Al primo segno di dolore o infiammazione i pazienti devono interrompere il trattamento con moxifloxacinina e mettere a riposo l'arto o gli arti interessati.
- I pazienti anziani con disturbi renali devono usare con cautela la moxifloxacinina qualora non siano in grado di mantenere un adeguato apporto idrico, poiché la disidratazione può accrescere il rischio d'insufficienza renale.
- Se si constata un indebolimento della vista o qualsiasi altro effetto a carico degli occhi, deve essere consultato immediatamente un oculista.
- I chinoloni hanno mostrato di provocare reazioni di fotosensibilità nei pazienti. Tuttavia, dagli studi è emerso che la moxifloxacinina presenta un rischio inferiore di indurre fotosensibilità. Nonostante ciò, è opportuno consigliare ai pazienti di evitare, durante il trattamento con moxifloxacinina, l'esposizione ai raggi UV e quella intensa e/o prolungata alla luce solare.
- 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 moxifloxacinina deve essere usata con cautela in questi pazienti.
- I pazienti con rari problemi ereditari di galattosemia, deficit di lattasi o sindrome da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni con medicinali

Per i seguenti farmaci, non è possibile escludere un effetto additivo con la moxifloxacina sul prolungamento dell'intervallo QT: 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 (sparfloxacin, eritromicina e.v., pentamidina, antimalarici, in particolare alofantrina) alcuni antistaminici (terfenadina, astemizolo, mizolastina), altri (cisapride, vincamina e.v., bepridile, difemanile). Questo effetto può determinare un incremento del rischio di aritmie ventricolari, in particolare torsioni di punta. La moxifloxacina è pertanto controindicata nei pazienti trattati con questi farmaci (vedere anche paragrafo 4.3).

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 moxifloxacina.

La somministrazione concomitante di carbone con una dose orale di 400 mg di moxifloxacina ostacola sensibilmente l'assorbimento del farmaco 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 moxifloxacina 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 moxifloxacina per via orale e glibenclamide ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di picco di glibenclamide del 21% circa. L'associazione di glibenclamide e moxifloxacina 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 moxifloxacina 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 standardizzato internazionale) sia provocato dall'infezione o dalla terapia antibiotica. Una misura precauzionale è rappresentata da un monitoraggio più frequente dell'INR. Se necessario, il dosaggio dell'anticoagulante orale deve essere opportunamente adattato. Sebbene uno studio d'interazione tra moxifloxacina e warfarin in volontari sani abbia dato risultati negativi, le misure precauzionali sopra citate valgono per warfarin, come per gli altri anticoagulanti.

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 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

L'uso della moxifloxacina in gravidanza è controindicato. La sicurezza della moxifloxacina in gravidanza non è stata valutata nell'uomo. Danni articolari reversibili vengono descritti in bambini esposti ad alcuni chinoloni, tuttavia questo effetto non è stato segnalato a seguito di esposizione nel periodo fetale. Gli studi animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

Allattamento

L'uso della moxifloxacina durante l'allattamento è controindicato. Come per altri chinoloni, è stato dimostrato che la moxifloxacina provoca lesioni nella cartilagine delle articolazioni portanti degli animali in accrescimento. I dati preclinici indicano che la moxifloxacina passa nel latte.

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 con moxifloxacina 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%.

Classificazione sistemica organica	Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Non Comune da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raro da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Molto Raro $\leq 1/10.000$
Infezioni ed Infestazioni	Superinfezioni da			

Classificazione sistemica organica	Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Non Comune da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raro da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Molto Raro $\leq 1/10.000$
	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
Disturbi del Sistema Immunitario		Reazione allergica (vedere paragrafo 4.4)	Anafilassi, compreso lo shock in casi molto rari pericoloso per la vita (vedere paragrafo 4.4) Edema allergico / angioedema (compreso l'edema laringeo, potenzialmente pericoloso per la vita, vedere paragrafo 4.4)	
Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione		Iperlipemia	Iperglicemia Iperuricemia	
Disturbi Psichiatrici		Reazioni ansiose Iperattività psicomotoria / agitazione	Labilità emotiva Depressione (che in casi molto rari può evolvere a comportamenti di tipo autolesionistico) Allucinazione	Depersonalizzazione Reazioni psicotiche (che in casi molto rari possono evolvere a comportamenti di tipo autolesionistico)
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 (prevalentemente insonnia) Tremore Vertigine Sonnolenza	Ipoestesia Disturbi dell'olfatto (compresa l'anosmia) Alterazione dell'attività onirica Alterazione della coordinazione (compresi i disturbi della deambulazione, specialmente dovuti a stordimento o vertigine) Convulsioni compreso il grande male (vedere paragrafo 4.4) Disturbi dell'attenzione Disturbi del linguaggio Amnesia	Iperestesia
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)		
Patologie dell'Orecchio e del Labirinto			Tinnito	
Patologie Cardiache e Vascolari	Prolungamento del tratto QT in pazienti con ipokaliemia (vedere paragrafo 4.4)	Prolungamento del tratto QT (vedere paragrafo 4.4) Palpitazioni Tachicardia Fibrillazione atriale Angina pectoris Vasodilatazione	Tachiaritmie ventricolari Sincope Iperensione Ipotensione	Aritmie aspecifiche Torsione di punta (vedere paragrafo 4.4) Arresto cardiaco (vedere paragrafo 4.4)
Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche		Dispnea (compresa l'asma)		
Patologie Gastrointestinali	Nausea Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Diarrea	Anoressia Costipazione Dispepsia Flatulenza Gastrite Incremento dell'amilasi	Disfagia Stomatite Colite da antibiotici (compresa la colite pseudomembranosa, in casi molto rari associata a	

Classificazione sistemica organica	Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Non Comune da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raro da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Molto Raro $\leq 1/10.000$
			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 gamma-glutamyl-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)
Patologie del Sistema Muscoloscheletrico e del Tessuto Connettivo		Artralgia Mialgia	Tendinite (vedere paragrafo 4.4) Crampi muscolari Spasmi muscolari	Rottura di tendine (vedere paragrafo 4.4) Artrite Rigidità muscolare
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 (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 moxifloxacin, sono stati segnalati con altri fluorochinoloni: calo transitorio della vista, ipernatremia, ipercalcemia, emolisi, reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Non sono raccomandate contromisure specifiche in caso di sovradosaggio accidentale. Si deve istituire una terapia generale sintomatica. La somministrazione concomitante di carbone con una dose di 400 mg di moxifloxacin 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 moxifloxacin 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 moxifloxacin è attiva *in vitro* nei confronti di un'ampia gamma di patogeni Gram-positivi e Gram-negativi.

L'azione battericida della moxifloxacin 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 moxifloxacin presenta un tasso di battericidia dipendente dalla concentrazione. Le concentrazioni minime battericide (MBC) rientrano nell'intervallo delle concentrazioni minime inibenti (MIC).

Interferenza con gli esami colturali

La terapia con moxifloxacinina può dare risultati falsamente negativi per *Mycobacterium spp.*, per soppressione della crescita dei micobatteri.

Effetto sulla flora intestinale nell'uomo

Le seguenti modificazioni della flora intestinale sono state osservate in volontari in seguito alla somministrazione orale di moxifloxacinina: *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 moxifloxacinina. Altri meccanismi di resistenza, quali le barriere alla penetrazione (comuni nello *Pseudomonas aeruginosa*) ed i meccanismi di efflusso, possono influenzare anche la sensibilità alla moxifloxacinina.

In vitro, la resistenza alla moxifloxacinina 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 moxifloxacinina 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 moxifloxacinina inibisce le topoisomerasi II e IV con analoga attività, tali batteri possono essere resistenti ad altri chinoloni, ma sensibili alla moxifloxacinina.

Dati di sensibilità in vitro

"Breakpoint" di sensibilità clinici EUCAST, in termini di MIC, per la moxifloxacinina (31.01. 2006):

Microrganismo	Sensibile	Resistente
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0.5 mg/l	> 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0.5 mg/l	> 0.5 mg/l
<i>Streptococcus</i> Gruppi A, B, C, G	≤ 0.5 mg/l	> 1 mg/l
<i>H. influenzae</i> e <i>M. catarrhalis</i>	≤ 0.5 mg/l	> 0.5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0.5 mg/l	> 1 mg/l
"Breakpoint" non correlati alla specie*	≤ 0.5 mg/l	> 1 mg/l

* I "breakpoint" non correlati alla specie sono stati determinati principalmente sulla base di dati farmacocinetici/farmacodinamici e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC per specifiche specie. Devono essere usati solo per specie cui non sia stato assegnato un "breakpoint" specie-specifico e non per specie nelle quali non siano ancora stati stabiliti criteri interpretativi (anaerobi Gram-negativi).

La seguente tabella mostra i valori di "breakpoint" del Clinical and Laboratory Standards Institute™ (CLSI), ex "breakpoint" del NCCLS, in termini di MIC (mg/l) o per le prove di diffusione su disco (diametro della zona [mm].) utilizzando un disco di moxifloxacinina da 5 µg.

"Breakpoint" (MIC e diffusione su disco) del Clinical and Laboratory Standards Institute™ (CLSI) per *Staphylococcus spp.* e microrganismi esigenti (M100-S17, 2007) e "breakpoint" (MIC) per gli anaerobi (M11-A7, 2007):

Microrganismo	Sensibile	Intermedio	Resistente
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	2 mg/l 15-17 mm	≥ 4 mg/l ≤ 14 mm
<i>Haemophilus spp.</i>	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	- -	- -
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0.5 mg/l ≥ 24 mm	1 mg/l 21-23 mm	≥ 2 mg/l ≤ 20 mm
Anaerobi	≤ 2 mg/l	4 mg/l	≥ 8 mg/l

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
Microorganismi aerobi Gram-positivi <i>Staphylococcus aureus</i> * (meticillino-sensibile) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Gruppo B) <i>Streptococcus</i> gruppo <i>milleri</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> e <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Gruppo A)
Microorganismi aerobi Gram-negativi <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> ** <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
Microorganismi anaerobi <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
"Altri" microorganismi <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema
Microorganismi aerobi Gram-positivi <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-resistente)*
Microorganismi aerobi Gram-negativi <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i>
Microorganismi intrinsecamente resistenti
Microorganismi aerobi Gram-negativi <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* L'attività è stata dimostrata in modo soddisfacente negli studi clinici. #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 farmaco. La moxifloxacin si lega soprattutto all'albumina sierica.

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

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 epiteliale	20,7	mg/l	5 - 7
Seno mascellare	7,5	mg/kg	2,0
Seno etmoidale	8,2	mg/kg	2,1
Polipi nasali	9,1	mg/kg	2,6
Liquido interstiziale	1,0 ²	mg/l	0,8-1,4 ^{2,3}
¹ 10 h dopo somministrazione			
² concentrazione libera			
³ da 3 h a 36 h dopo somministrazione			

Metabolismo

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

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

Eliminazione

La moxifloxacinina viene eliminata dal plasma con un'emivita terminale media di circa 12 ore. La clearance corporea totale media apparente dopo una dose di 400 mg è compresa tra 179 e 246 ml/min. La clearance renale è di circa 24 - 53 ml/min, suggerendo un parziale riassorbimento tubulare del farmaco dai reni. Dopo una dose di 400 mg, la quantità ritrovata nelle urine (circa il 19% per il farmaco immodificato, circa il 2,5% per M1 e circa il 14% per M2) e nelle feci (circa il 25% per il farmaco immodificato, circa il 36% per M1, assente M2) ammonta in totale approssimativamente al 96%.

La somministrazione concomitante di moxifloxacinina e ranitidina o probenecid non modifica la clearance renale del farmaco immodificato.

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

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

Sulla base degli studi farmacocinetici condotti fino ad oggi nei pazienti con insufficienza epatica (Child Pugh A, B) non è possibile stabilire se vi siano differenze rispetto ai volontari sani. La compromissione della funzionalità epatica era associata ad una più elevata esposizione ad M1 nel plasma, mentre l'esposizione al farmaco immodificato era paragonabile a quella osservata nei volontari sani. Non si ha sufficiente esperienza nell'impiego clinico della moxifloxacinina in pazienti con ridotta funzionalità epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati osservati effetti sul sistema emopoietico (lieve diminuzione nel numero di eritrociti e piastrine) nei ratti e nelle scimmie. Come con altri chinoloni, è stata osservata epatotossicità (enzimi epatici elevati e degenerazione vacuolare) nei ratti, nelle scimmie e nei cani. Nelle scimmie si è manifestata tossicità a carico del SNC (convulsioni). Questi effetti sono stati osservati solo dopo trattamento con alte dosi di moxifloxacinina o dopo trattamento prolungato.

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

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

Ad alte concentrazioni, la moxifloxacinina è un inibitore della componente rapida della corrente rettificatrice ritardata del potassio nel cuore e può quindi provocare prolungamenti dell'intervallo QT. Studi tossicologici eseguiti nei cani con dosi orali $\geq 90 \text{ mg/kg}$, che davano luogo a concentrazioni plasmatiche $\geq 16 \text{ mg/l}$, hanno causato prolungamenti del QT ma non aritmie. Solo dopo somministrazione endovenosa cumulativa molto alta di oltre 50 volte la dose umana ($> 300 \text{ mg/kg}$), che ha prodotto concentrazioni plasmatiche $\geq 200 \text{ mg/l}$ (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 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 ($\geq 60 \text{ mg/kg}$), che davano luogo a concentrazioni plasmatiche $\geq 20 \text{ mg/l}$, 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
 croscarmellosa sodica
 lattosio monoidrato
 magnesio stearato

Film di rivestimento:
 ipromellosa
 macrogol 4000
 ferro ossido giallo (E172)
 titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Bliester di polipropilene/alluminio:
 Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
 Conservare nella confezione originale.

Bliester di alluminio/alluminio:
 Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bliester di polipropilene incolore o bianco opaco/alluminio in astuccio di cartone.
 Sono disponibili confezioni da 5, 7 e 10 compresse rivestite con film.
 Confezioni da 25 (5x5), 50 (5x10), 70 (7x10), 80 (5x16), o 100 (10x10) compresse rivestite con film.

Bliester di alluminio/alluminio, confezione da una compressa in astuccio di cartone.

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

Bayer S.p.A. Viale Certosa 130, Milano

8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

5 compresse rivestite con film da 400 mg in bliester PP/AL	AIC 034436016/M
7 compresse rivestite con film da 400 mg in bliester PP/AL	AIC 034436028/M
10 compresse rivestite con film da 400 mg in bliester PP/AL	AIC 034436030/M
25 compresse rivestite con film da 400 mg in bliester PP/AL	AIC 034436042/M
50 compresse rivestite con film da 400 mg in bliester PP/AL	AIC 034436055/M
70 compresse rivestite con film da 400 mg in bliester PP/AL	AIC 034436067/M
80 compresse rivestite con film da 400 mg in bliester PP/AL	AIC 034436079/M
100 compresse rivestite con film da 400 mg in bliester PP/AL	AIC 034436081/M
5 compresse rivestite con film da 400 mg in bliester AL /AL	AIC 034436093/M
7 compresse rivestite con film da 400 mg in bliester AL /AL	AIC 034436105/M
10 compresse rivestite con film da 400 mg in bliester AL /AL	AIC 034436117/M
25 compresse rivestite con film da 400 mg in bliester AL /AL	AIC 034436129/M
50 compresse rivestite con film da 400 mg in bliester AL /AL	AIC 034436131/M
70 compresse rivestite con film da 400 mg in bliester AL /AL	AIC 034436143/M
80 compresse rivestite con film da 400 mg in bliester AL /AL	AIC 034436156/M
100 compresse rivestite con film da 400 mg in bliester AL /AL	AIC 034436168/M

9. Data di prima autorizzazione / rinnovo dell'autorizzazione

Prima autorizzazione: 13 giugno 2000
 Rinnovo: 30 novembre 2003

10. Data di revisione del testo

Determinazione AIFA del novembre 2007