

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA(DELLE) FORMA(E)
FARMACEUTICA(CHE), DEI (DEL) DOSAGGI(O), DELLA(DELLE) VIA(E) DI
SOMMINISTRAZIONE, DEL (DEI) TITOLARE(I) DELL' AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
AT - Austria	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Germania	Actira 400 mg - Filmltabletten	400 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
BE - Belgio	Bayer AG 51368 Leverkusen Germania	ACTIRA 400 MG	400 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
DE - Germania	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Germania	Actira 400 mg Filmltabletten	400 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
DK - Danimarca	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Germania	Actira	400 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
EL - Grecia	Bayer plc Bayer Schering Pharma Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA Regno Unito	Proflox	400 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
ES - Spagna	QUÍMICA FARMACEUTICA BAYER, S. L. Av. Baix Llobregat, 3 y 5 08970 Sant Joan Despi - Barcelona Spagna	ACTIRA 400 mg comprimidos recubiertos con película	400 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
FI - Finlandia	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Germania	Actira	400 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale

IT - Italia	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A. Viale Shakespeare, 47 00144 Roma Italia	ACTIRA	400 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
LU - Lussemburgo	Bayer Healthcare AG 51368 Leverkusen Germania	Actira	400 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
PT - Portogallo	Bayer AG 51368 Leverkusen Germania	Actira	400 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
SE - Svezia	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Germania	Actira	400 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO PRESENTATI
DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

Introduzione

Le compresse rivestite di Actira contengono 400 mg di moxifloxacina come cloridrato. Il medicinale è approvato per il trattamento delle seguenti infezioni batteriche ove causate da batteri sensibili alla moxifloxacina:

- esacerbazione acuta di bronchite cronica,
- polmonite acquisita in comunità, a esclusione delle forme gravi,
- sinusite acuta batterica (adeguatamente diagnosticata).

Le compresse vanno assunte per via orale una volta al giorno per un massimo di dieci giorni, secondo l'indicazione. Negli studi clinici, le compresse sono state studiate per un trattamento massimo di 14 giorni. Actira è stato approvato, per la prima volta, nel giugno 1999.

La presente è una procedura di deferimento successiva a una procedura di mutuo riconoscimento relativa alla suddetta domanda di variazione presentata per Actira compresse rivestite alla Germania come Stato membro di riferimento e agli Stati membri interessati AT, BE, DK, EL, ES, FI, IT, LU, PT e SE il 5 dicembre 2006. La procedura di variazione mediante mutuo riconoscimento è stata avviata il 7 dicembre 2006.

La domanda di variazione mediante procedura di mutuo riconoscimento DE/H/158/01/II/32 riguardava un'estensione dell'indicazione volta a includere il trattamento della malattia infiammatoria pelvica (MIP) di grado tra lieve e moderato, ovvero infezioni del tratto genitale superiore, comprese salpingite ed endometrite.

Durante la procedura di variazione mediante mutuo riconoscimento, sono stati sollevati timori e obiezioni circa l'efficacia e la sicurezza di Actira nell'indicazione proposta. In considerazione di tali timori, nel corso della procedura di mutuo riconoscimento, il Belgio ha ritenuto che non fosse stato dimostrato un rapporto rischi/benefici favorevole e che fossero necessari dati più consistenti, al fine di concedere l'indicazione richiesta.

Non essendo stati dissipati tali timori nel corso della procedura di variazione, in data 19 ottobre 2007, il Belgio ha notificato al Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) un deferimento ufficiale in arbitrato, ai sensi dell'art. 6, par. 12, del regolamento (CE) n. 1084/2003 della Commissione.

Le principali fonti di timore identificate dal Belgio e rimaste irrisolte erano, in termini di efficacia, la comparsa di ceppi della *N. gonorrhoeae* resistenti alla moxifloxacina e l'effettiva fattibilità del trattamento nella proposta indicazione nella pratica clinica. In termini di sicurezza, destavano preoccupazione la più lunga durata del trattamento, il rischio di effetti sulla cartilagine delle pazienti giovani e il rischio di prolungamento del QT.

La procedura di deferimento è iniziata il 15 novembre 2007 con l'adozione di un Elenco di domande del CHMP rivolte ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Efficacia

Si è reso evidente nel corso della variazione precedente a questa procedura di deferimento che una terapia empirica della malattia infiammatoria pelvica con moxifloxacina deve essere evitata in considerazione dell'alta percentuale di *N. gonorrhoeae* resistente alla moxifloxacina e ad altri chinoloni. Tuttavia è stato contestato che questo potrebbe non essere compatibile con la pratica clinica.

In seguito all'esame delle linee guida disponibili e dei dati sull'efficacia clinica si è dimostrato che la moxifloxacina può essere usata per il trattamento della malattia infiammatoria pelvica come monoterapia solo dopo aver ottenuto i risultati delle analisi microbiologiche. Nella pratica clinica

questi casi sono generalmente limitati ai casi in cui non sia possibile un'associazione con un agente approvato attivo contro la *N. gonorrhoeae* resistente ai fluorochinoloni oppure in casi di fallimento terapeutico con una terapia diversa.

Il CHMP ha considerato che, vista la comparsa di ceppi di *N. gonorrhoeae* resistenti ai fluorochinoloni, la moxifloxacin non deve essere usata come monoterapia empirica della malattia infiammatoria pelvica tra lieve e moderata, a meno che non si possa escludere la resistenza alla moxifloxacin. Nella pratica clinica, questo significherebbe che la moxifloxacin dovrebbe essere utilizzata in associazione con un agente approvato attivo contro la *N. gonorrhoeae* resistente ai fluorochinoloni (ad es. una cefalosporina) per il trattamento empirico della malattia infiammatoria pelvica a meno che non si possa escludere la *N. gonorrhoeae* resistente alla moxifloxacin.

Per coprire tutti gli agenti eziologici della malattia infiammatoria pelvica è necessario somministrare empiricamente un'associazione con un'altra classe di antibiotici, quali le cefalosporine [ad es. ceftriaxone 250 mg per via intramuscolare (IM)- in dose singola] che sarebbe simile ad altri regimi terapeutici raccomandati somministrati in combinazione.

Pur essendo ben noto che la monoterapia aumenta la capacità (o *compliance*), questo esempio di terapia combinata non ridurrebbe la capacità dal momento che la cefalosporina proposta dovrebbe essere somministrata solo una volta durante la visita del medico e solo la moxifloxacin dovrebbe essere poi continuata per via orale. Sebbene sia riconosciuto che nel 95% circa delle donne con malattia infiammatoria pelvica, questa terapia combinata potrebbe costituire un trattamento eccessivo, questo fatto è superato dal rischio potenziale del mancato trattamento di circa il 5% di una popolazione per lo più molto giovane che potrebbe sviluppare serie conseguenze a lungo termine.

Sicurezza

In questa procedura di deferimento, il CHMP si è concentrato sul rischio di un più frequente prolungamento del QT nelle donne alla luce del regime di trattamento prolungato nel contesto della malattia infiammatoria pelvica (14 giorni vs. 5-10 giorni), sul rischio di una somministrazione concomitante con altre sostanze che influiscono sul QT e sui possibili effetti indesiderati a carico della cartilagine nella popolazione sottoposta al trattamento.

Il prolungamento del QT è un noto effetto indesiderato della moxifloxacin. I dati disponibili non hanno dato prova di un'aumentata morbosità cardiaca associata alla terapia con moxifloxacin orale se paragonata alla terapia antibiotica di confronto, specialmente in una popolazione di donne più giovani anche se in altri studi il prolungamento dell'intervallo QT e le torsioni di punta erano più comuni nelle donne che negli uomini. Le donne con malattie infiammatorie pelviche sono in genere giovani con poche malattie sottostanti e pochi farmaci concomitanti. L'analisi dell'incidenza di reazioni indesiderate cardiache non ha rivelato particolari sottogruppi di pazienti con malattia infiammatoria pelvica per cui la moxifloxacin rappresenterebbe un rischio più alto rispetto ai trattamenti di confronto.

Il CHMP ha considerato che, in genere, le donne sottoposte a trattamento per malattia infiammatoria pelvica per un massimo di 14 giorni non sono più a rischio di reazioni indesiderate cardiache rispetto al trattamento più breve nelle altre indicazioni.

Relativamente alle reazioni indesiderate cardiache generali, non si sono osservate differenze tra la durata breve (fino a cinque giorni) e la durata più lunga (fino a 15 giorni) della terapia con moxifloxacin. Inoltre, il rischio di prolungamento del QT è già sufficientemente descritto nelle Informazioni del prodotto e verrà tenuto adeguatamente sotto controllo dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nel contesto della sorveglianza post-commercializzazione.

Il CHMP ha considerato che il prolungamento del QT nella malattia infiammatoria pelvica deve comunque essere attentamente tenuto in conto dalla titolare dell'autorizzazione all'immissione in

commercio nei futuri rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza. La titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si è impegnata a monitorare questo evento avverso nei prossimi rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza e a fornire un Piano di gestione del rischio aggiornato che tenga conto della nuova indicazione malattia infiammatoria pelvica di grado tra lieve e moderato.

In considerazione del potenziale rischio di reazioni indesiderate a carico della cartilagine delle pazienti sotto i 18 anni d'età e del fatto che la malattia infiammatoria pelvica colpisce principalmente le donne giovani, nella dicitura esistente delle controindicazioni nei bambini e negli adolescenti è stato ulteriormente specificato che il medicinale è controindicato nei pazienti sotto i 18 anni d'età.

In generale, il CHMP ha concordato che il rapporto rischi/benefici della moxifloxacin nell'indicazione malattia infiammatoria pelvica per 14 giorni è favorevole. Le informazioni e le raccomandazioni relative alle misure da prendere prima di prescrivere la moxifloxacin sono adeguatamente trattate nei paragrafi “controindicazioni” e “avvertenze-precauzioni d'impiego” del Riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo.

MOTIVI DELLA MODIFICA AL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

- Il Comitato ha tenuto conto della procedura di deferimento ex art. 6, par. 12, del regolamento (CE) n. 1084/2003 della Commissione, per Actira e denominazioni associate (cfr. Allegato I).
- Il Comitato ha tenuto conto della disponibilità di dati consolidati che dimostrano l'efficacia di Actira nell'indicazione "*Trattamento della malattia infiammatoria pelvica di grado tra lieve e moderato, ovvero infezioni del tratto genitale superiore, comprese salpingite ed endometrite*", tuttavia, a causa della resistenza della *N. gonorrhoeae*, la moxifloxacin non deve essere utilizzata come monoterapia empirica, salvo laddove si possa escludere la *N. gonorrhoeae* resistente alla moxifloxacin.
- Il Comitato ha tenuto conto del fatto che non si prevedevano altri problemi di sicurezza dell'indicazione richiesta rispetto alle indicazioni già approvate.
- Il Comitato, in considerazione dei dati presentati sull'efficacia e la sicurezza, ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici di Actira e denominazioni associate nel "*Trattamento della malattia infiammatoria pelvica di grado tra lieve e moderato, ovvero infezioni del tratto genitale superiore, comprese salpingite ed endometrite*" con le restrizioni relative alla monoterapia empirica fosse favorevole.
- Di conseguenza, il CHMP ha raccomandato la modifica dei paragrafi 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 5.1 e 5.2 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto e dei paragrafi pertinenti del Foglio illustrativo come illustrato nell'Allegato III di Actira e denominazioni associate (cfr. Allegato I).

ALLEGATO III

**MODIFICHE DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEL
FOGLIO ILLUSTRATIVO
(SOLO SEZIONI MODIFICATE)**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

[nome di fantasia] 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)
- Malattia infiammatoria pelvica lieve o moderata (cioè infezioni del tratto superiore dell'apparato genitale femminile, comprese la salpingite e l'endometrite), non associata ad ascesso tubo-ovarico o pelvico.

[nome di fantasia] 400 mg compresse rivestite con film non è raccomandato come monoterapia nella malattia infiammatoria pelvica lieve o moderata, ma deve essere somministrato in associazione con un altro antibatterico appropriato (ad es. una cefalosporina), per la crescente resistenza alla moxifloxacin della *Neisseria gonorrhoeae*, a meno che non possa essere esclusa la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* resistente alla moxifloxacin (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

[nome di fantasia] 400 mg compresse rivestite con film è indicato per il trattamento delle infezioni di cui sopra, qualora siano sostenute da batteri sensibili alla moxifloxacin.

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 moxifloxacin è controindicata nei bambini e negli adolescenti (al di sotto dei 18 anni). Nei bambini e negli adolescenti l'efficacia e la sicurezza della moxifloxacin 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

[nome di fantasia] 400 mg compresse rivestite con film deve essere assunto per i seguenti periodi di trattamento:

- | | |
|---|-------------|
| - Riacutizzazione di bronchite cronica | 5-10 giorni |
| - Polmonite acquisita in comunità | 10 giorni |
| - Sinusite acuta | 7 giorni |
| - Malattia infiammatoria pelvica lieve o moderata | 14 giorni |

[nome di fantasia] 400 mg compresse rivestite con film è stato studiato, 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).
- Pazienti di età inferiore ai 18 anni.
- Pazienti con un'anamnesi di malattia/disturbo dei tendini correlata al trattamento con chinoloni.

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

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

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

Per insufficienza di dati clinici la moxifloxacina è controindicata anche nei pazienti con 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 di impiego

- Per i fluorochinoloni, compresa la moxifloxacina, sono state segnalate reazioni allergiche e di ipersensibilità dopo la prima somministrazione. Le reazioni anafilattiche possono progredire fino allo shock, che può mettere il paziente in pericolo di vita, anche in seguito alla prima somministrazione. In questi casi è necessario interrompere la terapia con moxifloxacina ed istituire un adeguato trattamento (ad es. il trattamento dello shock).
- In alcuni pazienti la moxifloxacina ha determinato un prolungamento dell'intervallo QTc dell'elettrocardiogramma. Nell'analisi degli ECG ottenuti nel programma di sperimentazione clinica, il prolungamento del QTc con moxifloxacina è stato pari a 6 msec, $\pm$ 26 msec, 1,4% rispetto al valore basale.

Nei pazienti che ricevono moxifloxacina, i farmaci in grado di ridurre i livelli di potassio devono essere impiegati con cautela.

La moxifloxacina 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 moxifloxacina, 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 moxifloxacina, interrompere il trattamento ed eseguire un ECG.

- Con la moxifloxacina, 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 moxifloxacina; pertanto, è importante che questa diagnosi venga presa in considerazione nei pazienti che sviluppino grave diarrea durante o dopo l'uso di moxifloxacina. 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 moxifloxacina, 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 moxifloxacina e mettere a riposo l'arto o gli arti interessati.
- I pazienti anziani con disturbi renali devono usare con cautela la moxifloxacina 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 moxifloxacina presenta un rischio inferiore di indurre fotosensibilità. Nonostante ciò, è opportuno consigliare ai pazienti di evitare, durante il trattamento con moxifloxacina, l'esposizione ai raggi UV e quella intensa e/o prolungata alla luce solare.
- I pazienti con anamnesi familiare di, o affetti da, deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, possono andare incontro a reazioni emolitiche se trattati con chinoloni. Pertanto, la moxifloxacina deve essere usata con cautela in questi pazienti.
- I pazienti con rari problemi ereditari di galattosemia, deficit di lattasi o sindrome da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.
- Per pazienti affette da malattia infiammatoria pelvica complicata (ad esempio associata ad ascesso tubo-ovarico o pelvico), per le quali si ritenga necessaria una terapia endovenosa, il trattamento con [nome di fantasia] 400 mg compresse rivestite con film non è raccomandato.
- La malattia infiammatoria pelvica può essere causata da *Neisseria gonorrhoeae* resistente ai fluorochinoloni. In questa ipotesi, alla terapia empirica con moxifloxacina deve essere associato un altro antibiotico appropriato (ad es. una cefalosporina), a meno che non possa essere esclusa la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* resistente alla moxifloxacina. Se dopo 3 giorni di trattamento non si ottiene un miglioramento clinico, la terapia deve essere riconsiderata.
- A causa degli effetti avversi sulla cartilagine negli animali giovani (vedere paragrafo 5.3), l'uso della moxifloxacina nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

La moxifloxacina è attiva *in vitro* nei confronti di un'ampia gamma di patogeni Gram-positivi e Gram-negativi.

L'azione battericida della moxifloxacina è il risultato dell'inibizione di entrambe le topoisomerasi di tipo II (DNA girasi e topoisomerasi IV), necessarie per la replicazione, trascrizione e riparazione del DNA batterico. Sembra che il gruppo metossilico in posizione C8 contribuisca ad aumentare l'attività ed a ridurre la selezione di mutanti resistenti nei batteri Gram-positivi, rispetto all'atomo di idrogeno nella stessa posizione. La presenza del voluminoso sostituito bicicloaminico in posizione C7 impedisce l'efflusso attivo, associato ai geni *norA* o *pmrA*, visti in taluni batteri Gram-positivi.

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

Interferenza con gli esami colturali

La terapia con moxifloxacina 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 moxifloxacina: *Escherichia coli*, *Bacillus spp.*, *Enterococcus spp.* e *Klebsiella spp.* erano diminuiti, come pure gli anaerobi *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.* e *Peptostreptococcus spp.*. Per *Bacteroides fragilis* c'era un incremento. Queste modificazioni sono rientrate nella norma entro due settimane.

Meccanismo di resistenza

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

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

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

Dati di sensibilità in vitro

“Breakpoint” di sensibilità clinici EUCAST, in termini di MIC, per la moxifloxacina (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 moxifloxacin 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</i> spp.	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	- -	- -
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 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
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (meticillino-sensibile) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Gruppo B) <i>Streptococcus</i> gruppo <i>milleri</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> e <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Gruppo A)
<u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Microrganismi anaerobi</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<u>“Altri” microrganismi</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-resistente) ⁺
<u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * ⁺
Microrganismi intrinsecamente resistenti
<u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* L'attività è stata dimostrata in modo soddisfacente, nei ceppi sensibili, negli studi clinici nelle indicazioni autorizzate. #I ceppi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) sono generalmente resistenti ai fluorochinoloni. ⁺Tasso di resistenza > 50% in uno o più paesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e biodisponibilità

Dopo somministrazione orale la moxifloxacin viene assorbita rapidamente e quasi completamente. La biodisponibilità assoluta è approssimativamente pari al 91%.

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

Distribuzione

la moxifloxacin si distribuisce rapidamente negli spazi extravascolari; dopo una dose di 400 mg si osserva una AUC di 35 mg*h/l. Il volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) è pari a circa 2 l/kg. Gli esperimenti *in vitro* ed *ex vivo* hanno dimostrato un legame proteico di circa il 40-42% indipendentemente dalla concentrazione del 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}
Apparato genitale femminile*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

* somministrazione endovenosa di una singola dose di 400 mg

¹ 10 h dopo somministrazione

² concentrazione libera

³ da 3 h a 36 h dopo somministrazione

⁴ al termine dell'infusione

Metabolismo

La moxifloxacin 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 moxifloxacin 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 moxifloxacin 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 moxifloxacin non sono significativamente diverse nei pazienti con alterazione della funzionalità renale (fino ad una clearance della creatinina

> 20 ml/min/1,73 m²). Al decrescere della funzionalità renale, le concentrazioni del metabolita M2 (glucuronide) aumentano fino ad un fattore di 2,5 (con una clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m²).

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 moxifloxacin in pazienti con ridotta funzionalità epatica.

FOGLIO ILLUSTRATIVO

1. CHE COS'È [NOME DI FANTASIA] 400MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM E A CHE COSA SERVE

[nome di fantasia] è un antibiotico appartenente alla famiglia dei chinoloni. [nome di fantasia] contiene come principio attivo la moxifloxacina, che fa parte di un gruppo di antibiotici chiamati fluorochinoloni. [nome di fantasia] agisce uccidendo i batteri che provocano le infezioni, se queste sono causate da batteri sensibili al principio attivo moxifloxacina.

[nome di fantasia] si usa negli adulti per trattare le seguenti infezioni batteriche:

- Improvviso peggioramento della bronchite cronica (riacutizzazione di bronchite cronica)
- Infezione dei polmoni (polmonite) contratta al di fuori dell'ospedale, con l'eccezione dei casi gravi
- Infezione acuta dei seni paranasali (sinusite acuta batterica)
- Infezioni lievi o moderate del tratto superiore dell'apparato genitale femminile (malattia infiammatoria pelvica), comprese le infezioni a carico delle tube di Falloppio e della mucosa uterina. [nome di fantasia] compresse non è sufficiente da solo per la terapia di questo tipo di infezioni. Il medico deve pertanto prescrivere un altro antibiotico per il trattamento delle infezioni del tratto superiore dell'apparato genitale femminile, in aggiunta a [nome di fantasia] compresse (vedere paragrafo 2. *Prima di prendere [nome di fantasia] ...*, *Faccia particolare attenzione ...*, *Prima di prendere [nome di fantasia] 400mg compresse rivestite con film*).

2. PRIMA DI PRENDERE [NOME DI FANTASIA] 400MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM

Contatti il medico se ha il dubbio di appartenere ad uno dei gruppi di pazienti descritti sotto.

Non prenda [nome di fantasia] 400mg compresse rivestite con film

- Se è allergico (ipersensibile) al principio attivo moxifloxacina, a qualsiasi altro antibiotico chinolonico o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6. *Altre informazioni*) di [nome di fantasia] 400mg compresse rivestite con film.
- Se è in gravidanza o allatta al seno.
- Se ha meno di 18 anni.
- Se ha precedenti di malattia o disturbo dei tendini in relazione ad un trattamento con antibiotici chinolonici (vedere paragrafi *Faccia attenzione con ...* e 4. *Possibili effetti indesiderati*).
- Se ha dalla nascita, o ha avuto, qualsiasi condizione che comporti anomalie all'elettrocardiogramma (ECG, registrazione elettrica del cuore), ha uno squilibrio dei sali nel sangue, soprattutto basse concentrazioni di potassio nel sangue (ipokaliemia), che non sono corrette dal trattamento, ha una frequenza cardiaca molto bassa (bradicardia), ha il cuore debole (insufficienza cardiaca), ha precedenti di anomalie del ritmo cardiaco (aritmie), sta prendendo altre medicine che provocano alterazioni dell'ECG (vedere paragrafo *Assunzione di [nome di fantasia] con altri medicinali*). Questo perché [nome di fantasia] può determinare un certo cambiamento dell'ECG, che consiste in un prolungamento dell'intervallo QT, cioè un ritardo nella conduzione dei segnali elettrici.
- Se ha una grave malattia al fegato o aumento degli enzimi epatici (transaminasi) di oltre 5 volte il limite superiore della norma.

Faccia particolare attenzione con [nome di fantasia] 400mg compresse rivestite con film

Prima di prendere [nome di fantasia] 400mg compresse rivestite con film

- [nome di fantasia] può modificare l'ECG. Se sta prendendo qualsiasi medicinale che riduce i livelli di potassio nel sangue, consulti il medico prima di prendere [nome di fantasia]. Se avverte palpitazioni o un battito cardiaco irregolare durante il periodo di trattamento, informi immediatamente il medico, che potrebbe volerle fare un ECG per misurare il ritmo cardiaco.

- Se soffre di epilessia o di una condizione che la rende soggetto alle convulsioni, consulti il medico prima di prendere [nome di fantasia].
- Se lei, o qualcuno della sua famiglia, soffre di deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (una rara malattia ereditaria), informi il medico, che le indicherà se [nome di fantasia] è adatto a lei.
- In caso di infezione complicata del tratto superiore dell'apparato genitale femminile (ad esempio associata ad un ascesso delle tube e delle ovaie o della pelvi), per la quale il medico consideri necessario un trattamento endovenoso, il trattamento con [nome di fantasia] compresse non è appropriato.
- Per il trattamento delle infezioni lievi o moderate del tratto superiore dell'apparato genitale femminile, il medico deve prescrivere un altro antibiotico in aggiunta ad [nome di fantasia]. Se i sintomi non migliorano dopo 3 giorni di trattamento, consulti il medico.

Mentre prende [nome di fantasia] 400mg compresse rivestite con film

- Il rischio di anomalie cardiache può aumentare con l'aumentare della dose. Per questo, deve attenersi al dosaggio prescritto.
- C'è una remota possibilità che si manifesti una grave ed improvvisa reazione allergica (una reazione anafilattica/shock anafilattico) anche alla prima dose, con i seguenti sintomi: costrizione toracica, stordimento, nausea o vomito, capogiro in posizione eretta. In tal caso, interrompa l'assunzione di [nome di fantasia] e consulti immediatamente un medico.
- [nome di fantasia] può provocare una grave infiammazione del fegato a rapida evoluzione, che può portare ad insufficienza epatica pericolosa per la sopravvivenza (vedere paragrafo 4. *Possibili effetti indesiderati*). Contatti il medico prima di proseguire il trattamento se sviluppa rapidamente segni quali sensazione di malessere e/o nausea associata ad ingiallimento del bianco degli occhi, urine scure, prurito, tendenza al sanguinamento o encefalopatia di origine epatica (sintomi di ridotta funzionalità del fegato o di una grave infiammazione del fegato a rapida evoluzione).
- Durante o dopo l'assunzione di antibiotici (compreso [nome di fantasia]) può manifestarsi diarrea. Se si aggrava o persiste, o se nota sangue o muco nelle feci, deve interrompere immediatamente l'assunzione di [nome di fantasia] e consultare il medico. In questa situazione non deve prendere medicine che bloccano o riducono i movimenti intestinali.
- Occasionalmente [nome di fantasia] può causare dolore e infiammazione dei tendini, particolarmente se è anziano o se è in trattamento con corticosteroidi. Al primo segno di dolore o infiammazione, interrompa l'assunzione di [nome di fantasia], metta a riposo l'arto interessato e consulti immediatamente il medico.
- Se è anziano e soffre di problemi ai reni, cerchi di assumere una sufficiente quantità di liquidi, perché la disidratazione può aumentare il rischio d'insufficienza renale.
- Se nota un indebolimento della vista o se ha qualsiasi altro disturbo agli occhi durante il trattamento con [nome di fantasia], consulti immediatamente un oculista.
- Gli antibiotici chinolonici possono rendere la pelle più sensibile alla luce solare o UV. Eviti l'esposizione prolungata alla luce solare, la luce solare intensa e non faccia uso di lettini abbronzanti o di lampade UV durante il trattamento con [nome di fantasia].

Assunzione di [nome di fantasia] con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Per quanto riguarda [nome di fantasia] sappia che:

- Se sta prendendo [nome di fantasia] ed altri medicinali che agiscono sul cuore c'è un rischio maggiore di alterazioni del battito cardiaco. Perciò non prenda [nome di fantasia] con i seguenti medicinali: medicinali che appartengono al gruppo degli antiaritmici (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide, amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), neurolettici (ad es. fenotiazine, pimozide, sertindolo, aloperidolo, sultopride), antidepressivi triciclici, alcuni antimicrobici (ad es. sparfloxacin, eritromicina endovenosa, pentamidina, antimalarici, in particolare alofantrina), alcuni antistaminici (ad es. terfenadina, astemizolo, mizolastina) ed altri medicinali (ad es. cisapride, vincamina endovenosa, bepridile, difemanile).

- I medicinali che contengono magnesio o alluminio, come gli antiacidi per l'indigestione, ferro o zinco, didanosina o sucralfato per il trattamento dei disturbi gastrointestinali possono ridurre l'azione di [nome di fantasia] compresse. Se prende uno di questi medicinali, prenda la compressa di [nome di fantasia] 6 ore prima o 6 ore dopo.
- Prendere carbone medicinale per bocca assieme ad [nome di fantasia] compresse riduce l'azione di [nome di fantasia]. Si raccomanda pertanto di non usare questi medicinali insieme.
- Se sta prendendo anticoagulanti orali (ad es. warfarin), può darsi che il medico debba controllarle frequentemente il tempo di coagulazione del sangue.

Assunzione di [nome di fantasia] 400mg compresse rivestite con film con cibi e bevande

L'effetto di [nome di fantasia] non è influenzato dal cibo, compresi latte, latticini e formaggi.

Gravidanza e allattamento

Se è in gravidanza o sta allattando al seno non prenda [nome di fantasia].

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

[nome di fantasia] può provocare capogiro o senso di stordimento. Se le fa questo effetto, non guidi né azioni macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di [nome di fantasia]

[nome di fantasia] compresse contiene lattosio. Se il medico le ha detto che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere [nome di fantasia].

3. COME PRENDERE [NOME DI FANTASIA] 400MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM

Prenda sempre [nome di fantasia] seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

La dose abituale per gli adulti è una compressa rivestita con film da 400mg una volta al giorno.

[nome di fantasia] compresse è per uso orale. Inghiotta la compressa intera (per non sentirne il gusto amaro) con acqua abbondante o altra bevanda. Può prendere [nome di fantasia] con il cibo o senza. Cerchi di prendere la compressa più o meno alla stessa ora ogni giorno.

Non è necessario adattare la dose nei pazienti anziani, nei pazienti con basso peso corporeo o nei pazienti con problemi renali.

La durata del trattamento dipende dal tipo d'infezione. Se non diversamente indicato dal medico, la durata d'impiego raccomandata per [nome di fantasia] è:

- | | |
|--|-------------|
| - Improvviso peggioramento della bronchite cronica (riacutizzazione di bronchite cronica) | 5-10 giorni |
| - Infezione dei polmoni (polmonite) contratta al di fuori dell'ospedale, con l'eccezione dei casi gravi | 10 giorni |
| - Infezione acuta dei seni paranasali (sinusite acuta batterica) | 7 giorni |
| - Infezioni lievi o moderate del tratto superiore dell'apparato genitale femminile (malattia infiammatoria pelvica), comprese le infezioni a carico delle tube di Falloppio e della mucosa uterina | 14 giorni |

E' importante che completi il ciclo di trattamento, anche se comincia a sentirsi meglio dopo pochi giorni. Se smette di prendere questo medicinale troppo presto, la sua infezione potrebbe non essere completamente guarita, potrebbe avere una ricaduta o la sua condizione potrebbe peggiorare, e potrebbe anche creare una resistenza batterica all'antibiotico.

Non deve superare né la dose né la durata di trattamento raccomandate (vedere paragrafo 2. *Prima di prendere [nome di fantasia] ...Faccia attenzione con ...*).

Se prende più [nome di fantasia] 400mg compresse rivestite con film di quanto deve

Se prende più della dose prescritta di una compressa al giorno, consulti immediatamente un medico e, se possibile, porti con sé eventuali compresse rimaste, la confezione, o questo foglietto, per mostrare al medico o al farmacista che cosa ha preso.

Se dimentica di prendere [nome di fantasia] 400mg compresse rivestite con film

Se dimentica di prendere la compressa, la prenda appena se ne ricorda lo stesso giorno. Se le capita di saltare un giorno, prenda la dose normale (una compressa) il giorno successivo. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza di una dose.

Se non è certo sul da farsi, consulti il medico o il farmacista.

Se interrompe il trattamento con [nome di fantasia] 400mg compresse rivestite con film

Se smette di prendere questo medicinale troppo presto, la sua infezione potrebbe non essere completamente guarita. Consulti il medico se desidera smettere di prendere le compresse prima della fine del ciclo di trattamento

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.