

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEVOFLOXACINA CHIESI 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene levofloxacina emiidrato pari a 500 mg di levofloxacina.

Eccipienti:

Ogni compressa contiene l'eccipiente colorante giallo tramonto lacca di alluminio (E 110).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film oblunghe biconvesse, con una linea di frattura, di colore arancio.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

LEVOFLOXACINA CHIESI compresse è indicato negli adulti nel trattamento delle infezioni riportate di seguito (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- Sinusite batterica acuta
- Riacutizzazione di bronchite cronica
- Polmoniti acquisite in comunità
- Infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli.

Per le infezioni sopra menzionate, LEVOFLOXACINA CHIESI deve essere usato solo quando è considerato inappropriato l'uso di agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di queste infezioni.

*0 Pielonefrite e infezioni complicate delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4)

*1 Prostatite batterica cronica

*2 Cistite non complicata (vedere paragrafo 4.4)

*3 Inalazione di antrace: profilassi dopo l'esposizione e trattamento curativo (vedere paragrafo 4.4)

LEVOFLOXACINA CHIESI può essere usato anche per completare un ciclo di terapia in pazienti che hanno mostrato un miglioramento durante un trattamento iniziale con levofloxacina per via endovenosa.

Si devono tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

LEVOFLOXACINA CHIESI compresse viene somministrato una o due volte al giorno. Il dosaggio dipende dal tipo, dalla gravità dell'infezione e dalla sensibilità del patogeno ritenuto causa dell'infezione.

LEVOFLOXACINA CHIESI compresse può essere usato anche per completare un ciclo di terapia in pazienti che hanno mostrato un miglioramento durante un trattamento iniziale con levofloxacina per via endovenosa; considerata la bioequivalenza delle formulazioni orale e parenterale, può essere utilizzato lo stesso dosaggio

Posologia

Sono raccomandate le seguenti dosi di LEVOFLOXACINA CHIESI

Dosaggio nei pazienti con funzionalità renale normale (Clearance della creatinina > 50 ml/min)

Indicazioni	Dosi giornaliere (in relazione alla gravità)	Durata del Trattamento (in relazione alla gravità)
Sinusite batterica acuta	500 mg una volta al giorno	10-14 giorni
Riacutizzazione batterica di bronchite cronica	500 mg una volta al giorno	7-10 giorni
Polmoniti acquisite in comunità	500 mg una o due volte al giorno	7-14 giorni
Pielonefrite	500 mg una volta al giorno	7-10 giorni

Cistite non complicata	250 mg una volta al giorno	3 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie	500mg una volta al giorno	7-14 giorni
Prostatite batterica cronica	500 mg una volta al giorno	28 giorni
Infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli	500mg una o due volte al giorno	7-14 giorni
Inalazioni di antrace	500 mg una volta al giorno	8 settimane

Popolazioni speciali

Funzionalità renale compromessa (Clearance della creatinina \leq 50 ml/min)

	Dosi		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Clearance della creatinina	<i>Prima dose:</i> 250 mg	<i>Prima dose:</i> 500 mg	<i>Prima dose:</i> 500 mg
50-20 ml/min	<i>dosi successive:</i> 125 mg/24 h	<i>dosi successive:</i> 250 mg/24 h	<i>dosi successive:</i> 250 mg/12 h
19-10 ml/min	<i>dosi successive:</i> 125 mg/48 h	<i>dosi successive:</i> 125 mg/24 h	<i>dosi successive:</i> 125 mg/12 h
< 10 ml/min (incluse emodialisi e CAPD) *	<i>dosi successive:</i> 125 mg/48 h	<i>dosi successive:</i> 125 mg/24 h	<i>dosi successive:</i> 125 mg/24 h

* Non sono richieste dosi supplementari dopo emodialisi o dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD).

Funzionalità epatica compromessa

Non è necessaria alcuna modifica della dose in quanto la levofloxacina non viene metabolizzata in quantità rilevanti dal fegato e viene escreta principalmente per via renale.

Anziani

Non è necessaria alcuna modifica della dose negli anziani se non quella imposta da considerazioni sulla funzionalità renale (Vedere paragrafo 4.4 "Tendinite e rottura del tendine" e "Prolungamento dell'intervallo QT").

Popolazione pediatrica

Levofloxacina è controindicata nei bambini e negli adolescenti nel periodo della crescita (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Le compresse di LEVOFLOXACINA CHIESI devono essere inghiottite senza masticare con un quantitativo sufficiente di liquido. Possono essere divise lungo la linea di frattura per aggiustare la dose. Si possono assumere le compresse ai pasti o lontano dai pasti. Si devono prendere le compresse di levofloxacina almeno due ore prima o dopo l'assunzione di sali di ferro, sali di zinco, antiacidi contenenti magnesio o alluminio, o didanosina (solo formulazioni di didanosina contenenti tamponi di alluminio o magnesio) e sucralfato, poiché può venire ridotto l'assorbimento. (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

LEVOFLOXACINA CHIESI compresse non deve essere somministrato:

- a pazienti che abbiano manifestato ipersensibilità alla levofloxacina o ad altri antibiotici chinolonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.
- a pazienti epilettici,
- a pazienti con anamnesi di affezioni tendinee correlate alla somministrazione di antibiotici fluorochinolonici,
- a bambini o adolescenti nel periodo della crescita
- alle donne in stato di gravidanza,
- alle donne che allattano al seno.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Lo *S.aureus* meticillino-resistente molto probabilmente è dotato di co-resistenza ai fluorochinolonici, compresa levofloxacina. Pertanto non si consiglia il trattamento con levofloxacina delle infezioni note o sospette da MRSA, a meno che i risultati di laboratorio abbiano confermato la sensibilità dell'organismo a levofloxacina (e gli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento delle infezioni da MRSA siano considerati non appropriati).

Si può usare levofloxacina nel trattamento della sinusite batterica acuta e nella riacutizzazione di bronchite cronica se queste infezioni sono state adeguatamente diagnosticate.

La resistenza ai fluorochinoloni di E. Coli – il patogeno più comunemente coinvolto nelle infezioni del tratto urinario – è variabile nelle differenti aree dell'Unione Europea. I prescrittori devono tenere conto della prevalenza locale di resistenza di E. Coli ai fluorochinoloni.

Inalazione di antrace: l'uso nell'uomo si basa sui dati di sensibilità in vitro del Bacillus anthracis e su esperimenti negli animali unitamente a dati limitati nell'uomo. I medici prescrittori devono far riferimento ai documenti di consenso nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace.

Tendinite e rottura del tendine

Si può manifestare raramente tendinite. Essa coinvolge più frequentemente il tendine di Achille e può portare alla sua rottura. Tendinite e rottura tendinea, a volte bilaterale, possono verificarsi entro 48 ore dall'inizio della terapia con levofloxacina e sono state riportate fino a diversi mesi dopo la fine del trattamento. Il rischio di tendinite e di rotture tendinee è aumentato nei pazienti con più di 60 anni, nei pazienti che ricevono dosi giornaliere di 1000 mg e nei pazienti che utilizzano corticosteroidi. Nei pazienti anziani la dose giornaliera deve essere aggiustata in base alla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2). Un monitoraggio attento di questi pazienti è pertanto necessario se viene prescritto a loro Levofloxacina. Tutti i pazienti devono consultare il loro medico se accusano sintomi di tendinite. Se si sospetta una tendinite il trattamento con Levofloxacina deve essere immediatamente interrotto e devono essere adottate misure specifiche per il tendine colpito (es. immobilizzazione). (vedere paragrafi 4.3 e 4.8)

Malattia da Clostridium difficile

Se si manifesta diarrea, in particolare se grave, persistente e/o con sanguinamento durante o dopo la terapia con levofloxacina (anche diverse settimane dopo il trattamento), questa può essere sintomatica della malattia da *Clostridium difficile*-associate disease – CDAD). La severità della CDAD può variare in un range da lieve a pericolosa per la vita; la forma più grave è la colite pseudomembranosa. (vedere paragrafo 4.8). È pertanto importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che sviluppano diarrea grave durante o dopo il trattamento con levofloxacina. In caso di CDAD sospetta o confermata, deve essere interrotta immediatamente la terapia con levofloxacina e devono essere adottate immediatamente misure terapeutiche.

In questa situazione clinica i prodotti che inibiscono la peristalsi sono controindicati.

Pazienti predisposti ad attacchi convulsivi

I chinoloni possono abbassare la soglia convulsiva e di conseguenza possono scatenare convulsioni. Levofloxacina è controindicata in pazienti con anamnesi di epilessia (vedere paragrafo 4.3) e, come per altri antibiotici chinolonici, deve essere utilizzata con estrema cautela nei pazienti predisposti ad attacchi convulsivi, o in pazienti che ricevono terapie concomitanti con principi attivi come la teofillina che riducono la soglia convulsiva cerebrale (vedere paragrafo 4.5). In caso di attacchi convulsivi il trattamento con levofloxacina deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti con carenza della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi

I pazienti con difetti latenti o accertati per l'attività della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, possono essere predisposti a reazioni emolitiche quando vengono trattati con antibatterici della classe dei chinoloni. Per tale ragione se si vuole usare levofloxacina in questo tipo di pazienti deve essere monitorato il potenziale verificarsi di emolisi.

Pazienti con compromissione renale

Poiché la levofloxacina viene escreta principalmente per via renale, le dosi di Levofloxacina devono essere opportunamente adattate in caso di compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni di ipersensibilità

Levofloxacina può causare reazioni di ipersensibilità gravi, potenzialmente fatali (ad esempio angioedema fino a shock anafilattico), occasionalmente dopo la dose iniziale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono immediatamente sospendere il trattamento e contattare il proprio medico o un medico di pronto soccorso che adotterà opportuni trattamenti d'emergenza.

Reazioni bollose gravi

Con levofloxacina sono stati riportati casi di reazioni cutanee bollose gravi, quali sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi epidermica tossica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvertiti di contattare immediatamente il medico se si verificano reazioni cutanee e/o alle mucose, prima di continuare il trattamento.

Disglicemia

Come accade con tutti i chinoloni, sono stati segnalati disturbi della glicemia, inclusa sia ipoglicemia che iperglicemia solitamente in pazienti diabetici che sono in trattamento concomitante con ipoglicemizzanti orali (ad esempio glibenclamide) o con insulina. Sono stati segnalati casi di coma ipoglicemico. Si raccomanda di monitorare attentamente la glicemia in questi pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.8).

Prevenzione della fotosensibilizzazione

Durante la terapia con levofloxacina è stata segnalata fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda ai pazienti di non esporsi inutilmente a luce solare intensa o a raggi U.V. artificiali (es. lampada

solare o solarium) durante il trattamento e per 48 ore dopo la fine del trattamento al fine di evitare l'insorgenza di fotosensibilizzazione.

Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

A causa di un possibile incremento dei valori dei test di coagulazione (PT/INR) e/o dei sanguinamenti in pazienti trattati con LEVOFLOXACINA CHIESI in associazione con un antagonista della vitamina K (es. warfarin), i parametri di coagulazione devono essere monitorati, quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni psicotiche

Nei pazienti che assumono chinoloni, inclusa la levofloxacina, sono state segnalate reazioni psicotiche. Queste, in casi molto rari, sono progredite a pensieri suicidi e comportamenti autolesivi, talvolta dopo soltanto una singola dose di levofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Nel caso in cui il paziente sviluppi queste reazioni, si deve interrompere la levofloxacina e si devono istituire misure appropriate. Si raccomanda attenzione nel caso in cui si debba utilizzare levofloxacina nei pazienti psicotici o nei pazienti con precedenti di malattia psichiatrica.

Prolungamento dell'intervallo QT

Si deve prestare particolare attenzione quando si utilizzano i fluorochinoloni, inclusa Levofloxacina Chiesi, in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT, come per esempio:

- sindrome congenita del QT lungo
- assunzione concomitante di farmaci che sono noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- squilibrio elettrolitico non corretto (ad esempio ipokaliemia, ipomagnesiemia),
- malattie cardiache (per es. insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, bradicardia)
- i pazienti anziani e le donne possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano il QTc. Pertanto, si deve prestare particolare attenzione quando si somministrano i fluorochinoloni, inclusa Levofloxacina Chiesi, in queste popolazioni. (Vedere paragrafo 4.2 Anziani, 4.5, 4.8, 4.9).

Neuropatia periferica

In pazienti che assumono fluorochinoloni, inclusa la levofloxacina, è stata segnalata neuropatia periferica sensoriale o sensorimotoria, che può insorgere rapidamente (vedere paragrafo 4.8). Se il paziente presenta sintomi di neuropatia, il trattamento con levofloxacina deve essere interrotto per prevenire lo sviluppo di una situazione irreversibile.

Patologie epatobiliari

Dopo il trattamento con levofloxacina sono stati descritti casi di necrosi epatica, fino a insufficienza epatica mortale, soprattutto in pazienti affetti da gravi malattie concomitanti, come ad esempio sepsi (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati di interrompere il trattamento e di contattare il loro medico curante nel caso in cui si sviluppino segni e sintomi di sofferenza epatica, come ad esempio anoressia, ittero, urine scure, prurito o addome sensibile alla palpazione.

Esacerbazione della miastenia grave

I fluorochinoloni, inclusa levofloxacina, hanno attività bloccante neuromuscolare e possono aggravare la debolezza muscolare in pazienti con miastenia grave.

Durante la commercializzazione, reazioni gravi avverse, incluso decesso e necessità di supporto respiratorio, sono state associate all'uso di fluorochinoloni in pazienti con miastenia grave. Levofloxacina non è raccomandata in pazienti con anamnesi di miastenia grave.

Disturbi della vista

Se la visione diventa offuscata o si verifica un qualsiasi effetto sugli occhi, si deve consultare immediatamente un oculista (vedere paragrafi 4.7 e 4.8).

Superinfezione

L'uso di levofloxacina, specie se prolungato, può dare origine alla crescita di organismi non sensibili. Se si verifica superinfezione in corso di terapia, vanno intraprese le opportune misure.

Interferenza con le analisi di laboratorio

Nei pazienti trattati con levofloxacina, la determinazione degli oppiacei nelle urine può dare risultati falso-positivi. Può essere necessario confermare la positività alla determinazione degli oppiacei con un metodo più specifico.

Levofloxacina può inibire la crescita del *Mycobacterium tuberculosis* e, pertanto, può dare risultati falso-negativi nella diagnosi batteriologica della tubercolosi.

Questo medicinale contiene il colorante giallo tramonto (E110) che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto di altri medicinali su Levofloxacin

Sali di ferro, sali di zinco, antiacidi contenenti magnesio o alluminio, didanosina

L'assorbimento di levofloxacin risulta significativamente ridotto quando LEVOFLOXACINA CHIESI compresse viene somministrata in concomitanza con sali di ferro, antiacidi contenenti magnesio o alluminio o didanosina (solo formulazioni di didanosina contenenti tamponi di alluminio o magnesio). La somministrazione contemporanea di fluorochinoloni con multivitaminici contenenti zinco sembra ridurre il loro assorbimento per via orale. Si raccomanda pertanto di non somministrare preparazioni contenenti cationi bivalenti o trivalenti, come i sali di ferro, formulazioni tamponate o gli antiacidi contenenti magnesio o alluminio (solo formulazioni di didanosina contenenti tamponi di alluminio o magnesio) nelle 2 ore prima o dopo l'assunzione di compresse di LEVOFLOXACINA CHIESI (vedere paragrafo 4.2). I sali di calcio hanno un effetto minimo sull'assorbimento orale di levofloxacin.

Sucralfato

Il sucralfato riduce significativamente la biodisponibilità di LEVOFLOXACINA CHIESI compresse, quando somministrati contemporaneamente. Pertanto in caso di terapia concomitante si raccomanda di somministrare il sucralfato 2 ore dopo la somministrazione di Levofloxacin compresse (vedere paragrafo 4.2).

Teofillina, fenbufen o antiinfiammatori non steroidei similari

Studi clinici non hanno evidenziato interazioni farmacocinetiche tra levofloxacin e teofillina. Tuttavia una marcata riduzione della soglia convulsiva cerebrale può verificarsi quando gli antibiotici chinolonici vengono somministrati in concomitanza con teofillina, FANS o altri agenti capaci di ridurre tale soglia.

In presenza di fenbufen le concentrazioni di levofloxacin sono risultate del 13% più elevate di quelle osservate somministrando il farmaco da solo.

Probenecid e cimetidina

Probenecid e cimetidina hanno dimostrato un effetto statisticamente significativo sulla eliminazione della levofloxacin.

La clearance renale della levofloxacin è risultata ridotta del 24% con cimetidina e del 34% con probenecid. Questo avviene perché entrambi i farmaci sono capaci di bloccare la secrezione di levofloxacin a livello dei tubuli renali. Tuttavia, è improbabile che alle dosi utilizzate negli studi clinici le differenze statisticamente significative a livello cinetico abbiano rilevanza clinica.

Si richiede particolare cautela in caso di contemporanea somministrazione di levofloxacin con farmaci che possono modificare la secrezione tubulare renale come probenecid e cimetidina specialmente nei pazienti con compromissione renale.

Altre informazioni rilevanti

Studi di farmacologia clinica hanno dimostrato che la farmacocinetica di levofloxacin non viene modificata in modo clinicamente rilevante quando la levofloxacin viene somministrata insieme ai seguenti farmaci: carbonato di calcio, digossina, glibenclamide e ranitidina.

Effetto di Levofloxacin su altri medicinali

Ciclosporina

L'emivita della ciclosporina risulta aumentata del 33% quando somministrata in concomitanza con levofloxacin.

Antagonisti della vitamina K

Incrementi dei valori dei parametri di coagulazione (PT/INR) e/o sanguinamenti, che possono essere anche gravi, sono stati segnalati in pazienti trattati con levofloxacin in associazione con un antagonista della vitamina K (es. warfarin). Pertanto, si devono monitorare i test di coagulazione nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci noti per prolungare l'intervallo QT

Levofloxacin Chiesi, come altri fluorochinoloni, deve essere usato con cautela in pazienti trattati che assumono farmaci noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici) (vedere paragrafo 4.4 Prolungamento dell'intervallo QT).

Altre informazioni importanti

In uno studio di interazione farmacocinetica, levofloxacin non ha modificato la farmacocinetica della teofillina (che è un substrato del CYP1A2), indicando che levofloxacin non è un inibitore del CYP1A2.

Altre forme di interazione

Cibo

Non esistono interazioni clinicamente rilevanti con il cibo. LEVOFLOXACINA CHIESI compresse può essere somministrata indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Vi sono dati limitati sull'uso di levofloxacina in donne in gravidanza. Gli studi sull'animale non hanno evidenziato effetti diretti o indiretti pericolosi di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 4.5) Tuttavia, in assenza di dati nell'uomo ed a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinolonici alle cartilagini che sostengono il peso dell'organismo in crescita, levofloxacina non deve essere impiegata in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Il prodotto è controindicato nelle donne durante l'allattamento. Vi sono informazioni insufficienti sull'escrezione di levofloxacina nel latte umano; tuttavia, altri fluorochinoloni sono escreti nel latte umano. In assenza di dati nell'uomo ed per la presenza di dati sperimentali che suggeriscono un rischio di danno da fluorochinolonici alle cartilagini che sostengono il peso dell'organismo in crescita, levofloxacina non deve essere impiegata in donne che allattano al seno (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Fertilità

Levofloxacina non ha causato diminuzione della fertilità o dei della capacità riproduttiva nei ratti.

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

Alcuni effetti indesiderati (es. capogiri/vertigini, sonnolenza, disturbi visivi) possono alterare la capacità di concentrazione e di reazione del paziente con conseguente rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (durante la guida di automobili e l'uso di macchinari).

4.8 Effetti indesiderati

Le informazioni sotto riportate sono riconducibili a studi clinici effettuati su più di 8300 pazienti e ad una vasta esperienza di post-marketing.

Le frequenze sono definite mediante le seguenti convenzioni:

molto comune	≥ 1/10,
comune	≥ 1/100, < 1/10,
non comune	≥ 1/1000, < 1/100,
raro	≥ 1/10000, < 1/1000,
molto raro	≤ 1/10000,
non noto	non valutabile sulla base dei dati disponibili.

All'interno dei diversi gruppi di frequenza, gli effetti indesiderati vengono riportati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100 a <1/10)	Non comune (≥1/1.000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)	Non noto (non valutabile sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Infezione micotica inclusa infezione da Candida Patogeni resistenti		
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia Eosinofilia	Trombocitopenia Neutropenia	Pancitopenia Agranulocitosi Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario			Angioedema Ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Shock anafilattico ^a Shock anafilattoide ^a (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Iperglicemia particolarmente nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4)	Iperglicemia Coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi psichiatrici	Insonnia	Ansia Stato confusionale Nervosismo	Reazioni psicotiche (con ad esempio allucinazioni, paranoia) Depressione Agitazione Sogni anomali Incubi	Reazioni psicotiche con comportamenti autolesivi compresi ideazione o tentativi di suicidio (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiro	Sonnolenza Tremori Disgeusia	Convulsioni (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) Parestesia	Neuropatia periferica sensoriale (vedere paragrafo 4.4) Neuropatia periferica senso motoria (vedere paragrafo 4.4) Parosmia inclusa anosmia Discinesia Disordini extrapiramidali Ageusia Sincope Ipertensione intracranica benigna
Patologie dell'occhio			Disturbi della vista quali visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)	Perdita temporanea della vista (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini	Tinnito	Perdita dell'udito Riduzione dell'udito
Patologie cardiache			Tachicardia Palpitazioni	Tachicardia ventricolare che può portare ad arresto cardiaco. Aritmia ventricolare e torsioni di punta (riportate soprattutto in pazienti con fattori di rischio per un prolungamento dell'intervallo QT), elettrocardiogramma con prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)
Patologie vascolari			Ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea		Broncospasmo Polmonite allergica
Patologie gastrointestinali	Diarrea Vomito Nausea	Dolore addominale Dispepsia Flatulenza Stipsi		Diarrea con perdite ematiche che in casi molto rari può essere un segnale di una enterocolite inclusa la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4)

				Pancreatite
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici (ALT-AST, fosfatasi alcalina, GGT)	Aumento della bilirubina ematica		Ittero e gravi lesioni epatiche, inclusi casi di insufficienza epatica acuta letale, essenzialmente in pazienti con gravi patologie preesistenti (vedere paragrafo 4.4) Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash Prurito Orticaria Iperidrosi		Necrosi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson Eritema multiforme Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4) Vasculite leucocitoclastica Stomatite
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia Mialgia	Disturbi a carico dei tendini (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) compresa tendinite (ad esempio tendine di Achille) Indebolimento muscolare che può risultare di particolare rilevanza in soggetti affetti da miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	Rabdomiolisi Rottura del tendine (ad esempio tendine di Achille) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) Rottura dei legamenti Rottura muscolare Artrite
Patologie renali ed urinarie		Aumento della creatinina ematica	Insufficienza renale acuta (ad esempio dovuta a nefrite interstiziale)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia	Piressia	Dolore (incluso mal di schiena, dolore toracico e alle estremità)

^a Le reazioni anafilattiche e anafilattoidi possono qualche volta manifestarsi anche dopo la prima somministrazione.

^b Le reazioni muco-cutanee possono qualche volta manifestarsi anche dopo la prima somministrazione

Altri effetti indesiderati associati alla somministrazione di fluorochinolonici includono:

- attacchi di porfiria in pazienti con porfiria.

Segnalazione di 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 Agenzia Italiana del Farmaco, sito web <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

In accordo con gli studi di tossicità sull'animale o con gli studi di farmacologia clinica, condotti con dosi superiori alle dosi terapeutiche, i sintomi più importanti che si manifestano dopo sovradosaggio acuto di Levofloxacin

sono quelli a livello del Sistema Nervoso Centrale quali confusione, capogiri, compromissione della coscienza, attacchi convulsivi, prolungamento dell'intervallo QT e reazioni gastrointestinali quali nausea, erosioni della mucosa.

Nell'esperienza dopo la commercializzazione del medicinale sono stati osservati effetti a carico del sistema nervoso centrale inclusi stato confusionale, convulsioni, allucinazioni e tremore.

Nel caso di sovradosaggio si deve intervenire con un trattamento sintomatico. Si deve effettuare un monitoraggio con ECG, per la possibilità di prolungamento dell'intervallo QT. Gli antiacidi possono essere impiegati per la protezione della mucosa gastrica. L'emodialisi, inclusa la dialisi peritoneale e la dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD), non sono efficaci nel rimuovere la levofloxacina dall'organismo.

Non sono noti antidoti specifici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici chinolonici, fluoroquinoloni

Codice ATC: J01MA 12

Levofloxacina è un antibatterico di sintesi appartenente alla classe dei fluoroquinolonici ed è l'enantiomero S (-) del racemo attivo di ofloxacina.

Meccanismo d'azione

In quanto agente antibatterico fluoroquinolonico, la levofloxacina agisce sul complesso DNA-DNA-girasi e topoisomerasi IV.

Relazione PK/PD

Il grado di attività antibatterica di levofloxacina dipende dal rapporto tra la massima concentrazione sierica (C_{max}) o l'area sotto la curva (AUC) e la minima concentrazione inibente (MIC).

Meccanismo di resistenza

La resistenza a levofloxacina viene acquisita attraverso un processo a step con mutazioni al sito bersaglio in entrambe le topoisomerasi di tipo II, DNA girasi e topoisomerasi IV. Anche altri meccanismi di resistenza quali barriere di permeabilità (comune in *Pseudomonas aeruginosa*) e meccanismi di efflusso possono modificare la suscettibilità a levofloxacina. È stata osservata resistenza crociata tra levofloxacina ed altri fluoroquinolonici. Per il particolare meccanismo di azione non c'è generalmente resistenza crociata tra levofloxacina ed altre classi di agenti antibatterici.

Breakpoint

I valori di MIC breakpoint (mg/l), raccomandati dall'EUCAST per levofloxacina, in base ai quali si distinguono i microrganismi sensibili da quelli con sensibilità intermedia e quelli con sensibilità intermedia dai resistenti, sono riportati nella tabella di seguito per il test MIC (mg/l).

Breakpoints clinici, espressi in MIC, per levofloxacina, raccomandati dall'EUCAST (versione 2.0, 01-01-2012):

Patogeno	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>H. influenzae</i> ^{2,3}	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> ³	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Breakpoint non-specie correlati ³	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

¹ I breakpoints per levofloxacina sono correlati alla terapia ad alte dosi.

² Si possono verificare bassi livelli di resistenza ai fluoroquinolonici (MIC di ciprofloxacina di 0,12-0,5 mg/l) ma non vi è evidenza che questa resistenza abbia importanza clinica nelle infezioni del tratto respiratorio con *H. influenzae*.

³ I ceppi con i valori di MIC superiori al breakpoint di sensibilità sono molto rari o non ancora riportati. In questi casi i test di identificazione e di sensibilità antimicrobica devono essere ripetuti su ciascun ceppo isolato e, se il risultato è confermato, il ceppo deve essere inviato al laboratorio di riferimento. Fino a quando non vi sia evidenza di una risposta clinica per isolati confermati con MIC superiore ai livelli di breakpoint di resistenza attuali, questi isolati devono essere considerati resistenti.

⁴ I valori di breakpoint si applicano a una dose orale da 500 mg x 1 a 500 mg x 2 e a una dose endovenosa da 500 mg x 1 a 500 mg x 2

La prevalenza delle resistenze per le specie selezionate può variare geograficamente e con il tempo ed è auspicabile avere informazioni sulla prevalenza locale di resistenze, particolarmente quando devono essere trattate infezioni gravi.

E' opportuno consultare un esperto nei casi in cui la prevalenza locale dei fenomeni di resistenza è tale da mettere in dubbio l'utilità del prodotto in almeno alcuni tipi di infezioni.

MICROORGANISMI COMUNEMENTE SENSIBILI

Batteri Aerobi Gram-positivi

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus meticillino-sensibile
Staphylococcus saprophyticus
Streptococchi di gruppo C e G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Batteri Aerobi Gram-negativi

Eikenella corrodens,
Haemophilus influenzae
Haemophilus para-influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Batteri Anaerobi

Peptostreptococcus

Altri

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÓ ESSERE UN PROBLEMA

Batteri Aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus meticillino-resistente*
Staphylococcus spp coagulasi negativo

Batteri Aerobi Gram-negativi

Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Batteri Anaerobi

Bacteroides fragilis,

CEPPI INTRINSECAMENTE RESISTENTI

Batteri aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecium

*S. aureus meticillina resistente possiede molto probabilmente resistenza crociata ai fluorochinoloni, inclusa levofloxacin

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Somministrata per via orale, la levofloxacin è rapidamente e quasi completamente assorbita con una concentrazione al picco plasmatico che si ottiene in 1 -2 or.

La biodisponibilità assoluta è pari al 99 - 100% .

Il cibo ha poco effetto sull'assorbimento della levofloxacin.

Lo steady-state viene raggiunto entro 48 ore con un regime posologico di 500 mg una o due volte al giorno.

Distribuzione

Il legame della levofloxacin con proteine sieriche è pari a circa il 30-40%. Il volume di distribuzione medio di levofloxacin è di circa 100 l dopo dosi singole e ripetute di 500 mg, e ciò indica un'ampia distribuzione nei tessuti dell'organismo.

Penetrazione nei tessuti e nei liquidi dell'organismo:

È stato mostrato che levofloxacin penetra nella mucosa bronchiale, nei liquidi degli epitelii di rivestimento, nei macrofagi alveolari, nel tessuto polmonare, nella cute (liquido di bolla), nel tessuto prostatico e nell'urina. Tuttavia, levofloxacin ha una scarsa penetrazione nel fluido cerebro-spinale

Metabolismo

La levofloxacin viene metabolizzata in quantità molto modesta per dare i metaboliti desmetil-levofloxacin e levofloxacin N-ossido. Questi metaboliti si ritrovano in quantità pari ad un valore < 5% della dose e sono escreti nelle urine. La levofloxacin è stabile dal punto di vista stereochimico e non è soggetta ad inversione chirale.

Eliminazione

In seguito a somministrazione orale ed endovenosa, la levofloxacin viene eliminata dal plasma lentamente ($t_{1/2}$: 6-8 ore).

L'escrezione è prevalentemente renale (> 85% della dose somministrata).

La clearance apparente corporea totale media di levofloxacin dopo una dose singola di 500 mg è di 175 +/- 29,2 ml/min.

Poiché, non esistono differenze farmacocinetiche importanti in seguito a somministrazione orale o endovenosa, ciò suggerisce che le vie di somministrazione, orale ed endovenosa, sono intercambiabili.

Linearità

Levofloxacin mostra una farmacocinetica lineare entro un range da 50 a 1000 mg.

Popolazioni speciali

Soggetti con insufficienza renale

La farmacocinetica della levofloxacin è influenzata dalla compromissione renale. Con la diminuzione della funzionalità renale si riducono l'eliminazione e la clearance renali, mentre aumenta l'emivita di eliminazione come descritto nella seguente tabella.

Farmacocinetica nell'insufficienza renale dopo singola dose orale di 500 mg.

Cl _{CR} (ml/min)	< 20	20-49	50-80
Cl _R (ml/min)	13	26	57
t _{1/2} (h)	35	27	9

Soggetti anziani

Non vi sono differenze significative nella farmacocinetica della levofloxacin tra soggetti anziani e soggetti giovani, ad eccezione di quelle associate con variazioni nella clearance della creatinina.

Differenze tra i sessi

Analisi separate tra soggetti di sesso maschile e femminile hanno messo in evidenza delle piccole e marginali differenze nella farmacocinetica della levofloxacin.

Non ci sono evidenze circa la rilevanza clinica di tali differenze.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici non hanno mostrato alcun pericolo particolare per la specie umana in base a studi convenzionali di tossicità di una dose singola, tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogenico e tossicità relativa alla sfera della riproduzione e dello sviluppo.

Levofloxacin non ha causato compromissione della fertilità o della riproduzione nel ratto ed il solo effetto sul feto è stato il ritardo della maturazione come risultato della tossicità materna.

Levofloxacin non ha indotto mutazioni geniche sulle cellule batteriche o di mammiferi, ma ha indotto aberrazioni cromosomiche in vitro sulle cellule di polmone di criceto cinese. Questi effetti possono essere attribuiti all'inibizione della topoisomerasi II. I test in vivo (micronucleo, scambio di cromatidi cellulari, sintesi del DNA non programmato, test letale dominante) non evidenziano alcun potenziale genotossico.

Studi nel topo hanno evidenziato un'attività fototossica di levofloxacin solo a dosi molto elevate.

La levofloxacin non mostra potenziale attività genotossica nei test di fotomutagenesi mentre riduce lo sviluppo dei tumori nei test di fotocarcinogenesi.

Come per gli altri fluorochinolonici, la levofloxacin ha evidenziato alcuni effetti sulle cartilagini (bolle e cavità) in ratti e cani, soprattutto nell'animale giovane.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina,
idrossipropilcellulosa,
crospovidone,
magnesio stearato.

Rivestimento: ipromellosa,
colorante indigotina lacca di alluminio (E132),
colorante giallo tramonto lacca di alluminio (E110),
ossido di ferro rosso (E172),
macrogol 4000,
titanio diossido (E171),
ossido di ferro giallo.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il blister nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparente PVC/PE/PVDC/alluminio in un astuccio di cartone.
Confezioni da 1, 5, 7 o 10 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Una linea di frattura sulla compressa permette di adattare il dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Chiesi Farmaceutici S.p.A. – Via Palermo, 26/A – 43122 Parma - Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LEVOFLOXACINA CHIESI 500 mg compresse rivestite con film 1 compressa, AIC n. 040517068

LEVOFLOXACINA CHIESI 500 mg compresse rivestite con film 5 compresse, AIC n. 040517070

LEVOFLOXACINA CHIESI 500 mg compresse rivestite con film 7 compresse, AIC n. 040517082

LEVOFLOXACINA CHIESI 500 mg compresse rivestite con film 10 compresse, AIC n. 040517094

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE: 7/06/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEVOFLOXACINA CHIESI 250 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene levofloxacina emiidrato pari a 250 mg di levofloxacina.

Eccipienti:

Ogni compressa contiene l'eccipiente colorante giallo tramonto lacca di alluminio (E110)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film oblunghe biconvesse, con una linea di frattura, di colore rosa.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

LEVOFLOXACINA CHIESI compresse è indicato negli adulti nel trattamento delle infezioni riportate di seguito (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

- Sinusite batterica acuta
- Riattivazione di bronchite cronica
- Polmoniti acquisite in comunità
- Infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli.

Per le infezioni sopra menzionate, LEVOFLOXACINA CHIESI deve essere usato solo quando è considerato inappropriato l'uso di agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di queste infezioni.

- Pielonefrite e infezioni complicate delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4)
- Prostatite batterica cronica
- Cistite non complicata (vedere paragrafo 4.4)
- Inalazione di antrace: profilassi dopo l'esposizione e trattamento curativo (vedere paragrafo 4.4)

LEVOFLOXACINA CHIESI può essere usato anche per completare un ciclo di terapia in pazienti che hanno mostrato un miglioramento durante un trattamento iniziale con levofloxacina per via endovenosa.

Si devono tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

LEVOFLOXACINA CHIESI compresse viene somministrato una o due volte al giorno. Il dosaggio dipende dal tipo, dalla gravità dell'infezione e dalla sensibilità del patogeno ritenuto causa dell'infezione.

LEVOFLOXACINA CHIESI compresse può essere usato anche per completare un ciclo di terapia in pazienti che hanno mostrato un miglioramento durante un trattamento iniziale con levofloxacina per via endovenosa; considerata la bioequivalenza delle formulazioni orale e parenterale, può essere utilizzato lo stesso dosaggio.

Posologia

Sono raccomandate le seguenti dosi di LEVOFLOXACINA CHIESI

Dosaggio nei pazienti con funzionalità renale normale (Clearance della creatinina > 50 ml/min)

Indicazioni	Dosi giornaliere (in relazione alla gravità)	Durata del Trattamento (in relazione alla gravità)
Sinusite batterica acuta	500 mg una volta al giorno	10-14 giorni
Riattivazione batterica di bronchite cronica	500 mg una volta al giorno	7-10 giorni
Polmoniti acquisite in comunità	500 mg una o due volte al giorno	7-14 giorni
Pielonefrite	500 mg una volta al giorno	7-10 giorni

Cistite non complicata	250 mg una volta al giorno	3 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie	500 mg una volta al giorno	7-14 giorni
Prostatite batterica cronica	500 mg una volta al giorno	28 giorni
Infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli	500 mg una o due volte al giorno	7-14 giorni
Inalazione di antrace	500 mg una volta al giorno	8 settimane

Popolazioni speciali

Funzionalità renale compromessa (Clearance della creatinina \leq 50 ml/min)

	Dosi		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Clearance della creatinina	<i>Prima dose:</i> 250 mg	<i>Prima dose:</i> 500 mg	<i>Prima dose:</i> 500 mg
50-20 ml/min	<i>dosi successive:</i> 125 mg/24 h	<i>dosi successive:</i> 250 mg/24 h	<i>dosi successive:</i> 250 mg/12 h
19-10 ml/min	<i>dosi successive:</i> 125 mg/48 h	<i>dosi successive:</i> 125 mg/24 h	<i>dosi successive:</i> 125 mg/12 h
< 10 ml/min (incluse emodialisi e CAPD) *	<i>dosi successive:</i> 125 mg/48 h	<i>dosi successive:</i> 125 mg/24 h	<i>dosi successive:</i> 125 mg/24 h

* Non sono richieste dosi supplementari dopo emodialisi o dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD).

Funzionalità epatica compromessa

Non è necessaria alcuna modifica della dose in quanto la levofloxacina non viene metabolizzata in quantità rilevanti dal fegato e viene escreta principalmente per via renale.

Anziani

Non è necessaria alcuna modifica della dose negli anziani se non quella imposta da considerazioni sulla funzionalità renale (Vedere paragrafo 4.4 "Tendinite e rottura del tendine" e "Prolungamento dell'intervallo QT").

Popolazione pediatrica

Levofloxacina è controindicata nei bambini e negli adolescenti nel periodo della crescita (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Le compresse di LEVOFLOXACINA CHIESI devono essere inghiottite senza masticare con un quantitativo sufficiente di liquido. Possono essere divise lungo la linea di frattura per aggiustare la dose. Si possono assumere le compresse ai pasti o lontano dai pasti. Si devono prendere le compresse di levofloxacina almeno due ore prima o dopo l'assunzione di sali di ferro, sali di zinco, antiacidi contenenti magnesio o alluminio, o didanosina (solo formulazioni di didanosina contenenti tamponi di alluminio o magnesio) e sucralfato, poiché può venire ridotto l'assorbimento. (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

LEVOFLOXACINA CHIESI compresse non deve essere somministrato:

- a pazienti che abbiano manifestato ipersensibilità alla levofloxacina o ad altri antibiotici chinolonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- a pazienti epilettici,
- a pazienti con anamnesi di affezioni tendinee correlate alla somministrazione di antibiotici fluorochinolonici,
- a bambini o adolescenti nel periodo della crescita
- alle donne in stato di gravidanza,
- alle donne che allattano al seno.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Lo *S.aureus* meticillino-resistente molto probabilmente è dotato di co-resistenza ai fluorochinolonici, compresa levofloxacina. Pertanto non si consiglia il trattamento con levofloxacina delle infezioni note o sospette da MRSA, a meno che i risultati di laboratorio abbiano confermato la sensibilità dell'organismo a levofloxacina (e gli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento delle infezioni da MRSA siano considerati non appropriati).

Si può usare levofloxacina nel trattamento della sinusite batterica acuta e nella riacutizzazione di bronchite cronica se queste infezioni sono state adeguatamente diagnosticate.

La resistenza ai fluorochinoloni di E. Coli – il patogeno più comunemente coinvolto nelle infezioni del tratto urinario – è variabile nelle differenti aree dell'Unione Europea. I prescrittori devono tenere conto della prevalenza locale di resistenza di E. Coli ai fluorochinoloni.

Inalazione di antrace: l'uso nell'uomo si basa sui dati di sensibilità in vitro del Bacillus anthracis e su esperimenti negli animali unitamente a dati limitati nell'uomo. I medici prescrittori devono far riferimento ai documenti di consenso nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace.

Tendinite e rottura del tendine

Si può manifestare raramente tendinite. Essa coinvolge più frequentemente il tendine di Achille e può portare alla sua rottura. Tendinite e rottura tendinea, a volte bilaterale, possono verificarsi entro 48 ore dall'inizio della terapia con levofloxacina e sono state riportate fino a diversi mesi dopo la fine del trattamento. Il rischio di tendinite e di rotture tendinee è aumentato nei pazienti con più di 60 anni, nei pazienti che ricevono dosi giornaliere di 1000 mg e nei pazienti che utilizzano corticosteroidi. Nei pazienti anziani la dose giornaliera deve essere aggiustata in base alla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2). Un monitoraggio attento di questi pazienti è pertanto necessario se viene prescritto a loro Levofloxacina. Tutti i pazienti devono consultare il loro medico se accusano sintomi di tendinite. Se si sospetta una tendinite il trattamento con Levofloxacina deve essere immediatamente interrotto e devono essere adottate misure specifiche per il tendine colpito (es. immobilizzazione) (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Malattia da Clostridium difficile

Se si manifesta diarrea, in particolare se grave, persistente e/o con sanguinamento durante o dopo la terapia con levofloxacina (anche diverse settimane dopo il trattamento), questa può essere sintomatica della malattia da *Clostridium difficile*-associate disease – CDAD). La severità della CDAD può variare in un range da lieve a pericolosa per la vita; la forma più grave è la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.8). È pertanto importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che sviluppano diarrea grave durante o dopo il trattamento con levofloxacina. In caso di CDAD sospetta o confermata, deve essere interrotta immediatamente la terapia con levofloxacina e devono essere adottate immediatamente misure terapeutiche.

In questa situazione clinica i prodotti che inibiscono la peristalsi sono controindicati.

Pazienti predisposti ad attacchi convulsivi

I chinoloni possono abbassare la soglia convulsiva e di conseguenza possono scatenare convulsioni. Levofloxacina è controindicato in pazienti con anamnesi di epilessia (vedere paragrafo 4.3) e, come per altri antibiotici chinolonici, deve essere utilizzata con estrema cautela nei pazienti predisposti ad attacchi convulsivi o in pazienti che ricevono terapie concomitanti con principi attivi come la teofillina che riducono la soglia convulsiva cerebrale (vedere paragrafo 4.5). In caso di attacchi convulsivi il trattamento con levofloxacina deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti con carenza della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi

I pazienti con difetti latenti o accertati per l'attività della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, possono essere predisposti a reazioni emolitiche quando vengono trattati con antibatterici della classe dei chinoloni. Per tale ragione, se si vuole usare levofloxacina in questo tipo di pazienti, deve essere monitorato il potenziale verificarsi di emolisi.

Pazienti con compromissione renale

Poiché la levofloxacina viene escreta principalmente per via renale, le dosi di Levofloxacina devono essere opportunamente adattate in caso di compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni di ipersensibilità

Levofloxacina può causare reazioni di ipersensibilità gravi, potenzialmente fatali (ad esempio angioedema fino a shock anafilattico), occasionalmente dopo la dose iniziale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono immediatamente sospendere il trattamento e contattare il proprio medico o un medico di pronto soccorso che adotterà opportuni trattamenti d'emergenza.

Reazioni bollose gravi

Con levofloxacina sono stati riportati casi di reazioni cutanee bollose gravi, quali sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi epidermica tossica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvertiti di contattare immediatamente il medico se si verificano reazioni cutanee e/o alle mucose, prima di continuare il trattamento.

Disglicemia

Come accade con tutti i chinoloni, sono stati segnalati disturbi della glicemia, inclusa sia ipoglicemia che iperglicemia, solitamente in pazienti diabetici che sono in trattamento concomitante con ipoglicemizzanti orali (ad esempio glibenclamide) o con insulina. Sono stati segnalati casi di coma ipoglicemico. Si raccomanda di monitorare attentamente la glicemia in questi pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.8).

Prevenzione della fotosensibilizzazione

Durante la terapia con levofloxacina è stata segnalata fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda ai pazienti di non esporsi inutilmente a luce solare intensa o a raggi U.V. artificiali (es. lampada

solare o solarium) durante il trattamento e per 48 ore dopo la fine del trattamento al fine di evitare l'insorgenza di fotosensibilizzazione.

Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

A causa di un possibile incremento dei valori dei test di coagulazione (PT/INR) e/o dei sanguinamenti in pazienti trattati con LEVOFLOXACINA CHIESI in associazione con un antagonista della vitamina K (es. warfarin), i parametri di coagulazione devono essere monitorati, quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni psicotiche

Nei pazienti che assumono chinoloni, inclusa la levofloxacina, sono state segnalate reazioni psicotiche. Queste, in casi molto rari, sono progredite a pensieri suicidi e comportamenti autolesivi, talvolta dopo soltanto una singola dose di levofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Nel caso in cui il paziente sviluppi queste reazioni, si deve interrompere la levofloxacina e si devono istituire misure appropriate. Si raccomanda attenzione nel caso in cui si debba utilizzare levofloxacina nei pazienti psicotici o nei pazienti con precedenti di malattia psichiatrica.

Prolungamento dell'intervallo QT

Si deve usare particolare attenzione quando si utilizzano i fluorochinoloni, inclusa Levofloxacina Chiesi, in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT, come per esempio:

- sindrome congenita del QT lungo
- assunzione concomitante di farmaci che sono noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- squilibrio elettrolitico non corretto (per esempio ipokaliemia, ipomagnesiemia)
- malattie cardiache (per esempio insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, bradicardia).

I pazienti anziani e le donne possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano il QTc. Pertanto, si deve prestare particolare attenzione quando si somministrano i fluorochinoloni, inclusa Levofloxacina Chiesi, in queste popolazioni. (Vedere paragrafo 4.2 Anziani, paragrafo 4.5, paragrafo 4.8, paragrafo 4.9).

Neuropatia periferica

In pazienti che assumono fluorochinoloni, inclusa la levofloxacina, è stata segnalata neuropatia periferica sensoriale o sensomotoria, che può insorgere rapidamente (vedere paragrafo 4.8). Se il paziente presenta sintomi di neuropatia, il trattamento con levofloxacina deve essere interrotto per prevenire lo sviluppo di una situazione irreversibile.

Patologie epatobiliari

Dopo il trattamento con levofloxacina sono stati descritti casi di necrosi epatica, fino a insufficienza epatica mortale soprattutto in pazienti affetti da gravi malattie concomitanti, come ad esempio sepsi (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati di interrompere il trattamento e di contattare il loro medico curante nel caso in cui si sviluppino segni e sintomi di sofferenza epatica, come ad esempio anoressia, ittero, urine scure, prurito o addome sensibile alla palpazione.

Esacerbazione della miastenia grave

I fluorochinoloni, inclusa levofloxacina, hanno attività bloccante neuromuscolare e possono aggravare la debolezza muscolare in pazienti con miastenia grave.

Durante la commercializzazione, reazioni gravi avverse, incluso decesso e necessità di supporto respiratorio, sono state associate all'uso di fluorochinoloni in pazienti con miastenia grave. Levofloxacina non è raccomandata in pazienti con anamnesi di miastenia grave.

Disturbi della vista

Se la visione diventa offuscata o si verifica un qualsiasi effetto sugli occhi, si deve consultare immediatamente un oculista (vedere paragrafi 4.7 e 4.8).

Superinfezione

L'uso di levofloxacina, specie se prolungato, può dare origine alla crescita di organismi non sensibili. Se si verifica superinfezione in corso di terapia, vanno intraprese le opportune misure.

Interferenza con le analisi di laboratorio

Nei pazienti trattati con levofloxacina, la determinazione degli oppiacei nelle urine può dare risultati falso-positivi. Può essere necessario confermare la positività alla determinazione degli oppiacei con un metodo più specifico.

Levofloxacina può inibire la crescita del *Mycobacterium tuberculosis* e, pertanto, può dare risultati falso-negativi nella diagnosi batteriologica della tubercolosi.

Questo medicinale contiene il colorante giallo tramonto (E110), che può causare reazioni allergiche.

4.6 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto di altri medicinali su Levofloxacin

Sali di ferro, sali di zinco, antiacidi contenenti magnesio o alluminio, didanosina

L'assorbimento di levofloxacin risulta significativamente ridotto quando LEVOFLOXACINA CHIESI compresse viene somministrata in concomitanza con sali di ferro, antiacidi contenenti magnesio o alluminio o didanosina. (solo formulazioni di didanosina contenenti tamponi di alluminio o magnesio). La somministrazione contemporanea di fluorochinoloni con multivitaminici contenenti zinco sembra ridurre il loro assorbimento per via orale. Si raccomanda pertanto di non somministrare preparazioni contenenti cationi bivalenti o trivalenti, come i sali di ferro, sali di zinco, antiacidi contenenti magnesio o alluminio o didanosina (solo formulazioni di didanosina contenenti tamponi di alluminio o magnesio) nelle 2 ore prima o dopo l'assunzione di compresse di LEVOFLOXACINA CHIESI (vedere paragrafo 4.2). I sali di calcio hanno un effetto minimo sull'assorbimento orale di levofloxacin.

Sucralfato

Il sucralfato riduce significativamente la biodisponibilità di LEVOFLOXACINA CHIESI compresse, quando somministrati contemporaneamente. Pertanto in caso di terapia concomitante si raccomanda di somministrare il sucralfato 2 ore dopo la somministrazione di Levofloxacin compresse (vedere paragrafo 4.2).

Teofillina, fenbufen o antiinfiammatori non steroidei similari

Studi clinici non hanno evidenziato interazioni farmacocinetiche tra levofloxacin e teofillina. Tuttavia una marcata riduzione della soglia convulsiva cerebrale può verificarsi quando gli antibiotici chinolonici vengono somministrati in concomitanza con teofillina, FANS o altri agenti capaci di ridurre tale soglia. In presenza di fenbufen le concentrazioni di levofloxacin sono risultate del 13% più elevate di quelle osservate somministrando il farmaco da solo.

Probenecid e cimetidina

Probenecid e cimetidina hanno dimostrato un effetto statisticamente significativo sulla eliminazione della levofloxacin.

La clearance renale della levofloxacin è risultata ridotta del 24% con cimetidina e del 34% con probenecid. Questo avviene perché entrambi i farmaci sono capaci di bloccare la secrezione di levofloxacin a livello dei tubuli renali. Tuttavia, è improbabile che alle dosi utilizzate negli studi clinici le differenze statisticamente significative a livello cinetico abbiano rilevanza clinica.

Si richiede particolare cautela in caso di contemporanea somministrazione di levofloxacin con farmaci che possono modificare la secrezione tubulare renale come probenecid e cimetidina specialmente nei pazienti con compromissione renale.

Altre informazioni rilevanti

Studi di farmacologia clinica hanno dimostrato che la farmacocinetica di levofloxacin non viene modificata in modo clinicamente rilevante quando la levofloxacin viene somministrata insieme ai seguenti farmaci: carbonato di calcio, digossina, glibenclamide e ranitidina.

Effetto di Levofloxacin su altri medicinali

Ciclosporina

L'emivita della ciclosporina risulta aumentata del 33% quando somministrata in concomitanza con levofloxacin.

Antagonisti della vitamina K

Incrementi dei valori dei parametri di coagulazione (PT/INR) e/o sanguinamenti, che possono essere anche gravi, sono stati segnalati in pazienti trattati con levofloxacin in associazione con un antagonista della vitamina K (es. warfarin). Pertanto, si devono monitorare i test di coagulazione nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci noti per prolungare l'intervallo QT

Levofloxacin Chiesi, come altri fluorochinoloni, deve essere usato con cautela in pazienti che assumono farmaci noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici) (vedere paragrafo 4.4 Prolungamento dell'intervallo QT).

Altre informazioni importanti

In uno studio di interazione farmacocinetica, levofloxacin non ha modificato la farmacocinetica della teofillina (che è un substrato del CYP1A2), indicando che levofloxacin non è un inibitore del CYP1A2.

Altre forme di interazione

Cibo

Non esistono interazioni clinicamente rilevanti con il cibo. LEVOFLOXACINA CHIESI compresse può essere somministrata indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Vi sono dati limitati sull'uso di levofloxacina in donne in gravidanza. Gli studi sull'animale non hanno evidenziato effetti diretti o indiretti pericolosi di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, in assenza di dati nell'uomo ed a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinoloni alle cartilagini che sostengono il peso dell'organismo in crescita, levofloxacina non deve essere impiegata in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Il prodotto è controindicato nelle donne durante l'allattamento. Vi sono informazioni insufficienti sull'escrezione di levofloxacina nel latte umano; tuttavia, altri fluorochinoloni sono escreti nel latte umano. In assenza di dati nell'uomo ed a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinoloni alle cartilagini che sostengono il peso dell'organismo in crescita, levofloxacina non deve essere impiegata in donne che allattano al seno (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Fertilità

Levofloxacina non ha causato diminuzione della fertilità o della capacità riproduttiva nei ratti.

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

Alcuni effetti indesiderati (es. capogiri/vertigini, sonnolenza, disturbi visivi) possono alterare la capacità di concentrazione e di reazione del paziente con conseguente rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (durante la guida di automobili e l'uso di macchinari).

4.8 Effetti indesiderati

Le informazioni sotto riportate sono riconducibili a studi clinici effettuati su più di 8300 pazienti e ad una vasta esperienza di post-marketing.

Le frequenze sono definite mediante le seguenti convenzioni:

molto comune	≥ 1/10,
comune	≥ 1/100, < 1/10,
non comune	≥ 1/1000, < 1/100,
raro	≥ 1/10000, < 1/1000,
molto raro	≤ 1/10000,
non noto	non valutabile sulla base dei dati disponibili.

All'interno dei diversi gruppi di frequenza, gli effetti indesiderati vengono riportati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100 a <1/10)	Non comune (≥1/1.000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)	Non noto (non valutabile sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Infezione micotica inclusa infezione da Candida Patogeni resistenti		
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia Eosinofilia	Trombocitopenia Neutropenia	Pancitopenia Agranulocitosi Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario			Angioedema Ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Shock anafilattico ^a Shock anafilattoide ^a (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Iperglicemia particolarmente nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4)	Iperglicemia Coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi psichiatrici	Insonnia	Ansia Stato confusionale Nervosismo	Reazioni psicotiche (con ad esempio allucinazioni, paranoia) Depressione Agitazione Sogni anomali Incubi	Reazioni psicotiche con comportamenti autolesivi compresi ideazione o tentativi di suicidio (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiro	Sonnolenza Tremori Disgeusia	Convulsioni (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) Parestesie	Neuropatia periferica sensoriale (vedere paragrafo 4.4) Neuropatia periferica senso motoria (vedere paragrafo 4.4) Parosmia inclusa anosmia Discinesia Disordini extrapiramidali Ageusia Sincope Ipertensione intracranica benigna
Patologie dell'occhio			Disturbi della vista quali visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)	Perdita temporanea della vista (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini	Tinnito	Perdita dell'udito Riduzione dell'udito
Patologie cardiache			Tachicardia Palpitazioni	Tachicardia ventricolare che può portare ad arresto cardiaco. Aritmia ventricolare e torsioni di punta (riportate soprattutto in pazienti con fattori di rischio per un prolungamento dell'intervallo QT), elettrocardiogramma con prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)
Patologie vascolari			Ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea		Broncospasmo Polmonite allergica
Patologie gastrointestinali	Diarrea Vomito Nausea	Dolore addominale Dispepsia Flatulenza Stipsi		Diarrea con perdite ematiche che in casi molto rari può essere un segnale di una enterocolite inclusa la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4)

				Pancreatite
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici (ALT-AST, fosfatasi alcalina, GGT)	Aumento della bilirubina ematica		Ittero e gravi lesioni epatiche, inclusi casi di insufficienza epatica acuta letale, essenzialmente in pazienti con gravi patologie preesistenti (vedere paragrafo 4.4) Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo b		Rash Prurito Orticaria Iperidrosi		Necrosi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson Eritema multiforme Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4) Vasculite leucocitoclastica Stomatite
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia Mialgia	Disturbi a carico dei tendini (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) compresa tendinite (ad esempio tendine di Achille) Indebolimento muscolare che può risultare di particolare rilevanza in soggetti affetti da miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	Rabdomioli Rottura del tendine (ad esempio tendine di Achille) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) Rottura dei legamenti Rottura muscolare Artrite
Patologie renali ed urinarie		Aumento della creatinina ematica	Insufficienza renale acuta (ad esempio dovuta a nefrite interstiziale)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia	Piressia	Dolore (incluso mal di schiena, dolore toracico e alle estremità)

^a Le reazioni anafilattiche e anafilattoidi possono qualche volta manifestarsi anche dopo la prima somministrazione.

^b Le reazioni muco-cutanee possono qualche volta manifestarsi anche dopo la prima somministrazione

Altri effetti indesiderati associati alla somministrazione di fluorochinolonici includono:

- attacchi di porfiria in pazienti con porfiria.

Segnalazione di 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 Agenzia Italiana del Farmaco, sito web <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

In accordo con gli studi di tossicità sull'animale o con gli studi di farmacologia clinica, condotti con dosi superiori alle dosi terapeutiche, i sintomi più importanti che si manifestano dopo sovradosaggio acuto di Levofloxacin sono quelli a livello del Sistema Nervoso Centrale quali confusione, capogiri, compromissione della coscienza, attacchi convulsivi, prolungamento dell'intervallo QT e reazioni gastrointestinali quali nausea, erosioni della mucosa.

Nell'esperienza dopo la commercializzazione del medicinale sono stati osservati effetti a carico del sistema nervoso centrale inclusi stato confusionale, convulsioni, allucinazioni e tremore.

Nel caso di sovradosaggio si deve intervenire con un trattamento sintomatico. Si deve effettuare un monitoraggio con ECG, per la possibilità di prolungamento dell'intervallo QT. Gli antiacidi possono essere impiegati per la protezione della mucosa gastrica. L'emodialisi, inclusa la dialisi peritoneale e la dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD), non sono efficaci nel rimuovere la levofloxacin dall'organismo.

Non sono noti antidoti specifici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: – antibatterici chinolonici, fluorochinoloni

Codice ATC: J01MA 12

Levofloxacin è un antibatterico di sintesi appartenente alla classe dei fluorochinolonici ed è l'enantiomero S (-) del racemo attivo di ofloxacin.

Meccanismo d'azione

In quanto agente antibatterico fluorochinolonico, la levofloxacin agisce sul complesso DNA-DNA-girasi e topoisomerasi IV.

Relazione PK/PD

Il grado di attività antibatterica di levofloxacin dipende dal rapporto tra la massima concentrazione sierica (C_{max}) o l'area sotto la curva (AUC) e la minima concentrazione inibente (MIC).

Meccanismo di resistenza

La resistenza a levofloxacin viene acquisita attraverso un processo a step con mutazioni al sito bersaglio in entrambe le topoisomerasi di tipo II, DNA girasi e topoisomerasi IV. Anche altri meccanismi di resistenza quali barriere di permeabilità (comune in *Pseudomonas aeruginosa*) e meccanismi di efflusso possono modificare la suscettibilità a levofloxacin. È stata osservata resistenza crociata tra levofloxacin ed altri fluorochinolonici. Per il particolare meccanismo di azione non c'è generalmente resistenza crociata tra levofloxacin ed altre classi di agenti antibatterici.

Breakpoint

I valori di MIC breakpoint (mg/l), raccomandati dall'EUCAST per levofloxacin, in base ai quali si distinguono i microrganismi sensibili da quelli con sensibilità intermedia e quelli con sensibilità intermedia dai resistenti, sono riportati nella tabella di seguito per il test MIC (mg/l).

Breakpoints clinici, espressi in MIC, per levofloxacin, raccomandati dall'EUCAST (versione 2.0, 2012-01-01)

Patogeno	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>H. influenzae</i> ^{2,3}	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> ³	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Breakpoint non-specie correlati ³	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

¹ I breakpoints per levofloxacin sono correlati alla terapia ad alte dosi.

² Si possono verificare bassi livelli di resistenza ai fluorochinolonici (MIC di ciprofloxacina di 0,12-0,5 mg/l) ma non vi è evidenza che questa resistenza abbia importanza clinica nelle infezioni del tratto respiratorio con *H. influenzae*.

³ I ceppi con i valori di MIC superiori al breakpoint di sensibilità sono molto rari o non ancora riportati. In questi casi i test di identificazione e di sensibilità antimicrobica devono essere ripetuti su ciascun ceppo isolato e, se il risultato è confermato, il ceppo deve essere inviato al laboratorio di riferimento. Fino a quando non vi sia evidenza di una risposta clinica per isolati confermati con MIC superiore ai livelli di breakpoint di resistenza attuali, questi isolati devono essere considerati resistenti.

⁴ I valori di breakpoint si applicano a una dose orale da 500 mg x 1 a 500 mg x 2 e a una dose endovenosa da 500 mg x 1 a 500 mg x 2.

La prevalenza delle resistenze per le specie selezionate può variare geograficamente e con il tempo ed è auspicabile avere informazioni sulla prevalenza locale di resistenze, particolarmente quando devono essere trattate infezioni gravi.

E' opportuno consultare un esperto nei casi in cui la prevalenza locale dei fenomeni di resistenza è tale da mettere in dubbio l'utilità del prodotto in almeno alcuni tipi di infezioni.

MICROORGANISMI COMUNEMENTE SENSIBILI

Batteri Aerobi Gram-positivi

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus meticillino-sensibile
Staphylococcus saprophyticus
Streptococchi di gruppo C e G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Batteri Aerobi Gram-negativi

Eikenella corrodens,
Haemophilus influenzae
Haemophilus para-influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Batteri Anaerobi

Peptostreptococcus

Altri

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÓ ESSERE UN PROBLEMA

Batteri Aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus meticillino-resistente*

Staphylococcus spp coagulasi negativo

Batteri Aerobi Gram-negativi

Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Batteri Anaerobi

Bacteroides fragilis,

CEPPI INTRINSECAMENTE RESISTENTI

Batteri aerobi Gram-positivi
Enterococcus faecium

*S. aureus metilicillina resistente possiede molto probabilmente resistenza crociata ai fluorochinoloni, inclusa levofloxacin.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Somministrata per via orale, la levofloxacin è rapidamente e quasi completamente assorbita con una concentrazione al picco plasmatico che si ottiene in 1 - 2 ore.

La biodisponibilità assoluta è pari al 99 - 100%.

Il cibo ha poco effetto sull'assorbimento della levofloxacin.

Lo steady-state viene raggiunto entro 48 ore con un regime posologico di 500 mg una o due volte al giorno.

Distribuzione

Il legame della levofloxacin con proteine sieriche è pari a circa il 30-40%. Il volume di distribuzione medio di levofloxacin è di circa 100 l dopo dosi singole e ripetute di 500 mg, e ciò indica un'ampia distribuzione nei tessuti dell'organismo.

Penetrazione nei tessuti e nei liquidi dell'organismo:

È stato mostrato che levofloxacin penetra nella mucosa bronchiale, nei liquidi degli epitelii di rivestimento, nei macrofagi alveolari, nel tessuto polmonare, nella cute (liquido di bolla), nel tessuto prostatico e nell'urina. Tuttavia, levofloxacin ha una scarsa penetrazione nel fluido cerebro-spinale.

Metabolismo

La levofloxacin viene metabolizzata in quantità molto modesta per dare i metaboliti desmetil-levofloxacin e levofloxacin N-ossido. Questi metaboliti si ritrovano in quantità pari ad un valore < 5% della dose e sono escreti nelle urine. La levofloxacin è stabile dal punto di vista stereochimico e non è soggetta ad inversione chirale.

Eliminazione

In seguito a somministrazione orale ed endovenosa, la levofloxacin viene eliminata dal plasma lentamente ($t_{1/2}$: 6-8 ore).

L'escrezione è prevalentemente renale (> 85% della dose somministrata).

La clearance apparente corporea totale media di levofloxacin dopo una dose singola di 500 mg è di 175 +/- 29,2 ml/min.

Poiché, non esistono differenze farmacocinetiche importanti in seguito a somministrazione orale o endovenosa, ciò suggerisce che le vie di somministrazione, orale ed endovenosa, sono intercambiabili.

Linearità

Levofloxacin mostra una farmacocinetica lineare entro un range da 50 a 1000 mg.

Popolazioni speciali

Soggetti con insufficienza renale

La farmacocinetica della levofloxacin è influenzata dalla compromissione renale. Con la diminuzione della funzionalità renale si riducono l'eliminazione e la clearance renali, mentre aumenta l'emivita di eliminazione come descritto nella seguente tabella.:

Farmacocinetica nell'insufficienza renale dopo singola dose orale di 500 mg.

Cl _{CR} (ml/min)	< 20	20-49	50-80
Cl _R (ml/min)	13	26	57
t _{1/2} (h)	35	27	9

Soggetti anziani

Non vi sono differenze significative nella farmacocinetica della levofloxacin tra soggetti anziani e soggetti giovani, ad eccezione di quelle associate con variazioni nella clearance della creatinina.

Differenze tra i sessi

Analisi separate tra soggetti di sesso maschile e femminile hanno messo in evidenza delle piccole e marginali differenze nella farmacocinetica della levofloxacin.

Non ci sono evidenze circa la rilevanza clinica di tali differenze.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici non hanno mostrato alcun pericolo particolare per la specie umana in base a studi convenzionali di tossicità di una dose singola, tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogenico e tossicità relativa alla sfera della riproduzione e dello sviluppo.

Levofloxacin non ha causato compromissione della fertilità o della riproduzione nel ratto ed il solo effetto sul feto è stato il ritardo della maturazione come risultato della tossicità materna.

Levofloxacin non ha indotto mutazioni geniche sulle cellule batteriche o di mammiferi, ma ha indotto aberrazioni cromosomiche in vitro sulle cellule di polmone di criceto cinese. Questi effetti possono essere attribuiti all'inibizione della topoisomerasi II. I test in vivo (micronucleo, scambio di cromatidi cellulari, sintesi del DNA non programmato, test letale dominante) non evidenziano alcun potenziale genotossico.

Studi nel topo hanno evidenziato un'attività fototossica di levofloxacin solo a dosi molto elevate. La levofloxacin non mostra potenziale attività genotossica nei test di fotomutagenesi mentre riduce lo sviluppo dei tumori nei test di fotocarcinogenesi.

Come per gli altri fluorochinolonici, la levofloxacin ha evidenziato alcuni effetti sulle cartilagini (bolle e cavità) in ratti e cani, soprattutto nell'animale giovane.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina,
idrossipropilcellulosa,
crospovidone,
magnesio stearato.

Rivestimento: ipromellosa,
colorante indigotina lacca di alluminio (E132),
colorante giallo tramonto lacca di alluminio (E110),
ossido di ferro rosso (E172),
macrogol 4000,
titanio diossido (E171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il blister nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparente PVC/PE/PVDC/alluminio in un astuccio di cartone.

Confezioni da 1, 3, 5, 7 o 10 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Una linea di frattura sulla compressa permette di adattare il dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Chiesi Farmaceutici S.p.A. – Via Palermo, 26/A – 43122 Parma - Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LEVOFLOXACINA CHIESI 250 mg compresse rivestite con film 1 compressa, AIC n. 040517017

LEVOFLOXACINA CHIESI 250 mg compresse rivestite con film 3 compresse, AIC n. 040517029

LEVOFLOXACINA CHIESI 250 mg compresse rivestite con film 5 compresse, AIC n. 040517031

LEVOFLOXACINA CHIESI 250 mg compresse rivestite con film 7 compresse, AIC n. 040517043

LEVOFLOXACINA CHIESI 250 mg compresse rivestite con film 10 compresse, AIC n. 040517056

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE: 7/06/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: