

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1-DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SUMMAFLOX 250 mg compresse rivestite con film

SUMMAFLOX 500 mg compresse rivestite con film

2-COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film di SUMMAFLOX contiene 250 mg di levofloxacina, come principio attivo, pari a 256,23 mg di levofloxacina emiidrata.

Ogni compressa rivestita con film di SUMMAFLOX contiene 500 mg di levofloxacina, come principio attivo, pari a 512,46 mg di levofloxacina emiidrata.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo "Lista degli eccipienti".

3-FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film di colore pesca chiaro, con una linea di frattura.

4-INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Negli adulti con infezioni di lieve o moderata gravità, SUMMAFLOX compresse è indicato nel trattamento delle infezioni riportate di seguito, quando queste sono dovute a microrganismi sensibili alla levofloxacina:

- Sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata in riferimento alle linee guida nazionali e/o locali sul trattamento delle infezioni delle vie respiratorie e quando si ritiene inopportuno l'impiego di agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di questa infezione o quando questi ultimi non sono riusciti a risolvere l'infezione). Nella sinusite batterica acuta, SUMMAFLOX deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato.
- Esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva, inclusa la bronchite (adeguatamente diagnosticata in riferimento alle linee guida nazionali e/o locali sul trattamento delle infezioni delle vie respiratorie e quando si ritiene inopportuno l'impiego di agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di questa infezione o quando questi ultimi non sono riusciti a risolvere l'infezione). Nella esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva, inclusa la bronchite, SUMMAFLOX deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni è considerato inadeguato.
- Polmoniti acquisite in comunità (quando si ritiene inopportuno l'utilizzo di

agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di questa infezione)

- Infezioni non complicate delle vie urinarie.
- Pielonefrite acuta e infezioni complicate delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4)
- Prostatite batterica cronica.
- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli. Nelle Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, SUMMAFLOX deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni è considerato inadeguato.

Prestare attenzione alle linee guida ufficiali sull'uso corretto degli agenti antibatterici.

4.2- Posologia e modo di somministrazione

SUMMAFLOX 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.

Durata del trattamento

La durata del trattamento dipende dal decorso clinico (vedere tabella sotto riportata). Come per altre terapie antibiotiche, il trattamento con SUMMAFLOX compresse deve essere continuato per un minimo di 48-72 ore dopo lo sfebbramento, o dopo la dimostrazione di eradicazione batterica.

Modo di somministrazione

Le compresse di SUMMAFLOX devono essere deglutite intere con sufficiente liquido. Possono essere spezzate lungo la linea di frattura per adattare il dosaggio e possono essere ingerite durante o lontano dai pasti. Le compresse devono essere assunte almeno due ore prima o dopo la somministrazione di sali di ferro, antiacidi e sucralfato, al fine di evitare una riduzione dell'assorbimento (vedere paragrafo "Interazioni").

Posologia

Sono raccomandate le seguenti dosi di SUMMAFLOX :

Indicazioni del trattamento (in relazione alla gravità)	Dosi giornaliere	Durata
<u>Sinusite acuta</u> -14 giorni	500 mg una volta al giorno	10
<u>Esacerbazione acuta della broncopneumopatia</u>		

<u>cronica</u> -10 giorni <u>ostruttiva, inclusa</u> <u>la bronchite</u>	da 250 a 500 mg una volta al giorno	7
<u>Polmoniti acquisite</u> -14 giorni <u>in comunità</u>	500 mg una o due volte al giorno	7
<u>Infezioni non</u> giorni <u>complicate delle</u> <u>vie urinarie</u>	250 mg una volta al giorno	3
<u>Pielonefrite acuta e</u> 7 -10 giorni <u>infezioni complicate</u> <u>delle vie urinarie</u>	250 mg una volta al giorno	
<u>Prostatite batterica</u> giorni <u>cronica</u>	500 mg una volta al giorno	28
<u>Infezioni</u> <u>complicate della cute</u> -14 giorni <u>e dei tessuti molli</u>	500 mg una volta al dì o 500 mg una o due volte al giorno	7

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

	Dosi		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h

Clearance della creatinina	Prima dose: 250 mg	Prima dose: 500 mg	Prima dose: 500 mg
50-20 ml/min	dosi successive: 125 mg/24 h	dosi successive: 250 mg/24 h	dosi successive: 250 mg/12 h
19-10 ml/min	dosi successive: 125 mg/48 h	dosi successive: 125 mg/24 h	dosi successive: 125 mg/12 h
< 10 ml/min (includere emodialisi e dialisi peritoneale ambulatoriale continua*)	dosi successive: 125 mg/48 h	dosi successive: 125 mg/24 h	dosi successive: 125 mg/24 h

Popolazioni speciali

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

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

Funzionalità epatica compromessa

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

Anziani

Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio negli anziani se non quella imposta da considerazioni sulla funzionalità renale (Vedere paragrafo "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso" prolungamento dell'intervallo QT).

Bambini

SUMMAFLOX è controindicato nei bambini e negli adolescenti nel periodo della crescita (vedere paragrafo "Controindicazioni").

4.3-Controindicazioni

SUMMAFLOX compresse non deve essere somministrato:

- a pazienti che abbiano manifestato ipersensibilità alla levofloxacina o ad altri chinolonici o a qualsiasi eccipiente in esso contenuto,
- a pazienti epilettici,

- a pazienti con anamnesi di affezioni tendinee correlate alla somministrazione di fluorochinoloni,
- 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 d'impiego

L'uso di SUMMAFLOX deve essere evitato nei pazienti che in passato hanno manifestato reazioni avverse gravi durante l'uso di medicinali contenenti chinoloni e fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento di questi pazienti con SUMMAFLOX deve essere iniziato soltanto in assenza di opzioni terapeutiche alternative e dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere anche paragrafo 4.3).

Nei casi più gravi di polmonite pneumococcica la terapia con SUMMAFLOX può non essere ottimale. Le infezioni nosocomiali causate da *Pseudomonas aeruginosa* possono richiedere terapia combinata.

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

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

Staphylococcus aureus resistente alla meticillina (MRSA)

La levofloxacina non è efficace contro le infezioni sostenute da MRSA (vedere paragrafo "Proprietà farmacodinamiche"). In caso di infezioni che si ritiene siano sostenute MRSA la levofloxacina dovrebbe essere associata ad un agente approvato per il trattamento di infezioni da MRSA.

Tendinite e rottura del tendine

Tendiniti e rotture di tendine (in particolare, ma non solo, a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterali, possono manifestarsi già entro 48 ore dopo l'inizio del trattamento con chinoloni e fluorochinoloni e sono state segnalate fino a diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. Il rischio di tendinite e di rottura di tendine è maggiore nei pazienti anziani, nei pazienti con compromissione renale, nei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi, nei pazienti che ricevono dosi giornaliere di 1.000 mg di levofloxacina e in quelli

trattati contemporaneamente con corticosteroidi. Pertanto l'uso concomitante di corticosteroidi deve essere evitato.

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

Malattia da Clostridium difficile

Se si manifesta una diarrea, in particolare se grave, persistente e/o con sanguinamento durante o dopo la terapia con SUMMAFLOX compresse, questa può essere sintomatica della malattia da clostridium difficile, la cui forma più grave è la colite pseudo membranosa, affezione che, se sospetta, richiede l'interruzione immediata della terapia e l'adozione di immediate misure di supporto con o senza terapia specifica (es. vancomicina orale).

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

Pazienti predisposti ad attacchi convulsivi

SUMMAFLOX compresse è controindicato in pazienti con anamnesi di epilessia e, come per altri chinolonici, deve essere utilizzato con estrema cautela nei pazienti predisposti ad attacchi convulsivi, come i soggetti con lesioni preesistenti del sistema nervoso centrale o i pazienti che ricevono terapie concomitanti con fenbufen e FANS-simili, oppure farmaci come la teofillina che riducono la soglia convulsiva cerebrale (vedere anche paragrafo "Interazioni"). In caso di convulsioni il trattamento con levofloxacina deve essere interrotto.

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 e per tale ragione la levofloxacina deve essere usata con cautela.

Pazienti con compromissione renale

Poiché la levofloxacina viene escreta principalmente per via renale, le dosi di SUMMAFLOX devono essere opportunamente adattate in caso di compromissione renale (vedere paragrafo "Posologia e modo di somministrazione").

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 "Effetti indesiderati"). I pazienti devono

immediatamente sospendere il trattamento e contattare il proprio medico di pronto soccorso che adotterà opportuni trattamenti d'emergenza.

Reazioni avverse cutanee gravi

Con levofloxacin sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCARs) che includono necrolisi epidermica tossica (TEN: nota anche come sindrome di Lyell), sindrome di Steven Johnson (SJS) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che potrebbero essere pericolose per la vita o fatali (vedere paragrafo 4.8). Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere avvisati dei segni e dei sintomi di SCAR e devono essere attentamente monitorati. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, levofloxacin deve essere interrotta immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Se il paziente con l'uso di levofloxacin ha sviluppato una SCAR come SJS, TEN o DRESS, il trattamento con levofloxacin nel paziente non deve essere ripreso in qualsiasi momento.

Ipoglicemia

Come accade con tutti i chinoloni, è stata segnalata ipoglicemia, solitamente in pazienti diabetici che sono in trattamento concomitante con ipoglicemizzanti orali (ad esempio glibenclamide) o con insulina. Si raccomanda di monitorare attentamente la glicemia in questi pazienti diabetici (vedere paragrafo "Effetti indesiderati").

Prevenzione della fotosensibilizzazione

Sebbene la fotosensibilizzazione sia molto rara, durante la terapia con levofloxacin si raccomanda di non esporsi inutilmente a luce solare intensa o a raggi U.V. artificiali (es. lampada solare, solarium) 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 SUMMAFLOX in associazione con un antagonista della vitamina k (es. warfarin), i test di coagulazione devono essere monitorati, quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo "Interazioni").

Reazioni psicotiche

Nei pazienti che assumono chinoloni, inclusa la levofloxacin, 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 levofloxacin (vedere paragrafo "Effetti indesiderati"). Nel caso in cui il paziente sviluppi queste reazioni, si deve interrompere la levofloxacin e si devono istituire misure appropriate. Si raccomanda attenzione nel caso in cui si debba utilizzare levofloxacin nei pazienti psicotici o nei pazienti con precedenti di malattia psichiatrica.

Disturbi cardiaci

Si deve prestare particolare attenzione quando si utilizzano i fluorochinoloni, incluso SUMMAFLOX, 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 e antipsicotici)
- Squilibrio elettrolitico non corretto (ad esempio ipokaliemia, ipomagnesemia)
- Patologia cardiaca (ad esempio insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, bradicardia)
- I pazienti anziani e le donne possono essere sensibili ai medicinali che prolungano il QTc. Pertanto, si deve prestare particolare attenzione quando si somministrano i fluorochinoloni, inclusa SUMMAFLOX, in queste popolazioni
- Vedere paragrafi 4.2 Pazienti anziani, paragrafo 4.5, paragrafo 4.9

Neuropatia periferica

Casi di polineuropatia, sensoriale o sensitivo-motoria con conseguente parestesia, ipoestesia, disestesia o debolezza sono stati segnalati in pazienti trattati con chinoloni e fluorochinoloni.

I pazienti in trattamento con SUMMAFLOX devono avvisati di informare il medico prima di proseguire il trattamento qualora si manifestino sintomi di neuropatia quali dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento o debolezza, in modo da evitare l'insorgenza di una condizione potenzialmente irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

Oppiacei

Nei pazienti trattati con levofloxacina, la determinazione degli oppiacei nelle urine può dare risultati falso-positivi. Per confermare la positività può essere necessario eseguire l'analisi con un metodo più specifico.

Patologie epatobiliari

Dopo il trattamento con levofloxacina sono stati descritti casi di necrosi epatica con eventuale insufficienza epatica potenzialmente letale, soprattutto in pazienti affetti da grave malattie concomitanti, come ad esempio sepsi (vedere paragrafo "Effetti indesiderati"). 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.

Miastenia gravis

La levofloxacin può esacerbare i sintomi della Miastenia gravis che possono determinare una debolezza dei muscoli respiratori pericolosa per la vita. In caso di comparsa di segni di distress respiratorio devono essere adottate adeguate contromisure.

Patologie della vista

Se la vista diventa compromessa o se si verifica qualsiasi effetto sugli occhi, si deve consultare immediatamente un medico oculista.

Aneurisma e dissezione dell'aorta, e rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica

Studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, in particolare nei pazienti anziani, nonché di rigurgito aortico e mitralico dopo l'assunzione di fluorochinoloni.

Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8).

Pertanto, i fluorochinoloni devono essere utilizzati unicamente dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche per i pazienti con un'anamnesi familiare positiva per casi di aneurisma o malattia congenita delle valvole cardiache, o per i pazienti a cui è stato diagnosticato in precedenza un aneurisma aortico e/o una dissezione dell'aorta o malattia delle valvole cardiache, oppure in presenza di altri fattori di rischio o condizioni predisponenti:

- sia per aneurisma e dissezione dell'aorta che per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad esempio, disturbi del tessuto connettivo quali sindrome di Marfan o sindrome di Ehlers-Danlos vascolare, sindrome di Turner, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, sindrome di Behcet, ipertensione, aterosclerosi nota, artrite reumatoide) o, in aggiunta:
- per aneurisma e dissezione dell'aorta (ad es., disturbi vascolari quali arterite di Takayasu o arterite a cellule giganti, o aterosclerosi nota o sindrome di Sjögren) o, in aggiunta:
- per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad es., endocardite infettiva).

Il rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, e di una loro rottura, può essere accresciuto in pazienti trattati contemporaneamente con corticosteroidi sistemici.

In caso di dolori improvvisi all'addome, al torace o alla schiena, i pazienti devono essere avvisati della necessità di consultare immediatamente un medico al pronto soccorso.

I pazienti devono inoltre rivolgersi immediatamente al medico in presenza di dispnea acuta, palpitazioni cardiache di nuova insorgenza o sviluppo di edema addominale o delle estremità inferiori.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetto di altri medicinali su SUMMAFLOX

Sali di ferro, antiacidi contenenti magnesio o alluminio

L'assorbimento di levofloxacina risulta significativamente ridotto quando SUMMAFLOX compresse viene somministrato in concomitanza con sali di ferro o antiacidi contenenti magnesio o alluminio. Si raccomanda pertanto che preparazioni contenenti cationi bivalenti o trivalenti, come i sali di ferro o gli antiacidi contenenti magnesio o alluminio non siano somministrati 2 ore prima o dopo l'assunzione di compresse di SUMMAFLOX (vedere paragrafo "Posologia e modo di somministrazione"). Nessuna interazione è stata evidenziata con carbonato di calcio.

Sucralfato

Il sucralfato riduce significativamente la biodisponibilità di SUMMAFLOX compresse, quando somministrati contemporaneamente. Pertanto in caso di terapia concomitante si raccomanda di somministrare il sucralfato 2 ore dopo la somministrazione di SUMMAFLOX compresse (vedere paragrafo "Posologia e modo di somministrazione").

Teofillina, fenbufen o antiinfiammatori non steroidei simili

In uno studio clinico non sono state evidenziate interazioni farmacocinetiche tra levofloxacina e teofillina. Tuttavia una marcata riduzione della soglia convulsiva può verificarsi quando i chinolonici vengono somministrati in concomitanza con teofillina, FANS o altri agenti capaci di ridurre tale soglia.

In presenza di fenbufen le concentrazioni di levofloxacina 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 levofloxacina.

La clearance renale della levofloxacina 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 levofloxacina 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. Specialmente nei pazienti con compromissione renale si richiede particolare cautela in caso di contemporanea somministrazione di levofloxacina con farmaci che possono modificare la secrezione tubulare renale come probenecid e cimetidina.

Altre informazioni rilevanti

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

glibenclamide e ranitidina.
Effetto di SUMMAFLOX su altri medicinali

Ciclosporina

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

Antagonisti della vitamina K

Incrementi dei valori dei test di coagulazione (PT/INR) e/o sanguinamenti, che possono essere anche gravi, sono stati segnalati in pazienti trattati con levofloxacina 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 "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

Farmaci che noti per prolungare l'intervallo QT

La levofloxacina, come altri fluorochinoloni, deve essere usata con cautela in pazienti che assumono farmaci noti per prolungare l'intervallo QT (ad esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici) (vedere paragrafo 4.4)

Altre forme di interazione

Cibo

Poiché non esistono interazioni di particolare rilevanza clinica con il cibo, SUMMAFLOX compresse può essere somministrato indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Gli studi di riproduzione sull'animale non hanno evidenziato specifici problemi. Tuttavia, in assenza di dati nell'uomo ed a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinoloni alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita, SUMMAFLOX compresse non deve essere impiegato in gravidanza (vedere paragrafi "Controindicazioni" e "Dati preclinici di sicurezza").

Allattamento

In assenza di dati nell'uomo ed a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinoloni alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita, SUMMAFLOX compresse non deve essere impiegato in donne che allattano al seno (vedere paragrafi "Controindicazioni" e "Dati preclinici di sicurezza").

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 particolari

importanza (durante la guida di automobili e l'uso di macchinari).

4.8 Effetti indesiderati

Le informazioni sono riconducibili a studi clinici effettuati su più di 5000 pazienti e ad una vasta esperienza di post-marketing. Le reazioni avverse di seguito riportate sono descritte in accordo alla classificazione sistemico-organica MedDRA. Sono stati utilizzati i seguenti valori di frequenza:

molto comune: $\geq 1/10$,

comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$,

non comune: $\geq 1/1000$, $\leq 1/100$,

raro: $\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$,

molto raro: $\leq 1/10000$,

non noto: non valutabile in base ai dati disponibili.

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

Infezioni ed infestazioni

Non comune: Infezione micotica (e proliferazione di altri microrganismi resistenti)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: leucopenia, eosinofilia.

Raro: trombocitopenia, neutropenia.

Molto raro: agranulocitosi.

Non noto: pancitopenia, anemia emolitica.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: shock anafilattico (vedere paragrafo "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

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

Non noto: ipersensibilità (vedere paragrafo "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: anoressia.

Molto raro: ipoglicemia, particolarmente nei pazienti diabetici (vedere paragrafo "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

Disturbi psichiatrici*

Non comune: insonnia, nervosismo.

Raro: reazioni psicotiche, depressione, stato confusionale, agitazione, ansia.

Molto raro: reazioni psicotiche con comportamenti autolesivi compresi ideazione o atti suicidi (vedere paragrafo "speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"), allucinazioni.

Patologie del sistema nervoso*

Non comune: vertigini, cefalea, sonnolenza.

Raro: convulsioni, tremori, parestesie.

Molto raro: neuropatia periferica sensoriale o sensomotoria, disgeusia inclusa ageusia, parosmia inclusa anosmia.

Patologie dell'occhio*

Molto raro: disturbi della vista.

Patologie dell'orecchio e del labirinto*

Non comune: vertigini.

Molto raro: riduzione dell'udito.

Non noto: tinnito.

Disturbi cardiaci**

Non noti: aritmia ventricolare e torsione di punta (riportati prevalentemente in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT), QT prolungato all'EGC (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).

Raro: tachicardia.

Non noto: elettrocardiogramma con prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso" prolungamento dell'intervallo QT e paragrafo "Sovradosaggio").

Patologie vascolari**

Raro: ipotensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: broncospasmo, dispnea.

Molto raro: polmonite allergica.

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, nausea.

Non comune: vomito, dolore addominale, dispepsia, flatulenza, costipazione.

Raro: diarrea con perdite ematiche che in casi molto rari può essere segnale di un'enterocolite inclusa la colite pseudomembranosa.

Patologie epatobiliari

Comune: aumento degli enzimi epatici (ALT - AST, fosfatasi alcalina, GGT).

Non comune: aumento della bilirubina ematica.

Molto raro: epatite.

Non noto: con levofloxacina sono stati riportati casi di ittero e gravi lesioni epatiche, inclusi casi di insufficienza epatica acuta, essenzialmente in pazienti con gravi patologie preesistenti (vedere paragrafo "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: rash, prurito.

Raro: orticaria, Reazioni da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4), eruzione fissa da farmaco

Molto raro: edema angioneurotico, reazioni di fotosensibilità.

Non noto: necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, iperidrosi.

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

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo*

Raro: disturbi a carico dei tendini (vedere paragrafo “Speciali avvertenze e precauzioni per l’uso”), compresa tendinite (es. tendine di Achille), artralgia, mialgia.

Molto raro: rottura del tendine (vedere paragrafo “Speciali avvertenze e precauzioni per l’uso”): questo effetto indesiderato può verificarsi entro 48 ore dall’inizio del trattamento ed essere bilaterale, indebolimento muscolare che può risultare di particolare rilevanza in soggetti affetti da miastenia grave.

Non noto: rabdomiolisi.

Patologie renali ed urinarie

Non comune: aumento della creatinina ematica

Molto raro: insufficienza renale acuta (ad esempio dovuta a nefrite interstiziale)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Non comune: astenia.

Molto raro: ipertensione.

Non noto: dolore (incluso mal di schiena, dolore toracico e alle estremità).

Patologie endocrine

Raro: Sindrome da inappropriata secrezione dell’ormone antidiuretico (SIADH)

Altri effetti indesiderati associati alla somministrazione di fluorochinoloni includono:

Sintomi extrapiramidali ed altri disturbi della coordinazione muscolare;

Vasculite allergica; Attacchi di porfiria in pazienti con porfiria.

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

**Casi di aneurisma e dissezione dell’aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache

sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

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

In caso di sovradosaggio si deve praticare il trattamento sintomatico. Deve essere effettuato un monitoraggio elettrocardiografico 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 dialisi peritoneale ambulatoria continua (CAPD), non sono efficaci nel rimuovere la levofloxacina. Non sono noti antidoti specifici.

5.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici chinolonici, fluorochinoloni

Codice ATC: J01MA 12.

La levofloxacina è un antibatterico di sintesi appartenente alla classe dei fluorochinoloni ed è l'enantiomero S (-) del racemo di ofloxacina.

Meccanismo d'azione

In quanto agente antibatterico fluorochinolonico, 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

Il principale meccanismo di resistenza è dovuto ad una mutazione in gyr-A. In vitro c'è resistenza crociata tra levofloxacinina ed altri fluorochinolonici. Per il particolare meccanismo di azione non c'è generalmente resistenza crociata tra levofloxacinina ed altre classi di agenti antibatterici.

Breakpoint

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

Breakpoints clinici, espressi in MIC, per levofloxacinina, raccomandati dall'EUCAST (20-06-2006):

Patogeno	Sensibile	Resistente
Enterobatteriaceae	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Pseudomonas spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Acinetobacter spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Staphylococcus spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
S. pneumoniae(1)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus A, B, C, G	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
H. influenzae - M. catharralis(2)	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Breakpoint non-specie correlati(3)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

(1)-Il breakpoint S/I è stato aumentato da 1,0 a 2,0 per evitare di separare la distribuzione di MIC "wild type". I breakpoints sono correlati alla terapia ad alte dosi.

(2)- I ceppi con i valori di MIC superiori al breakpoint S/I 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.

(3)- I valori di breakpoint non-specie correlati sono stati determinati soprattutto sulla base di dati di farmacocinetica/farmacodinamica e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC di specifiche specie. Questi valori sono da utilizzare solo per le specie per le quali non è stato trovato un breakpoint specifico e non per quelle specie dove i test di sensibilità non sono raccomandati o per le quali non

c'è sufficiente evidenza che le specie in questione sono un buon target (Enterococcus, Neisseria, anaerobi Gram negativi).

Nella tabella di seguito sono riportati i breakpoints per levofloxacina, raccomandati dal CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute, precedentemente chiamato NCCLS), che distinguono i microrganismi sensibili da quelli con sensibilità intermedia e quelli con sensibilità intermedia dai resistenti, espressi come valori di MIC ($\mu\text{g/ml}$) e come aloni di inibizione su disco (diametro della zona di inibizione in mm utilizzando un disco da 5 μg di levofloxacina).

Breakpoints, espressi in MIC e aloni di inibizione, per levofloxacina raccomandati dal CLSI (M100-S17, 2007):

Patogeno	Sensibile	Resistente
Enterobatteriaceae $\mu\text{g/ml} - \leq 13 \text{ mm}$	$\leq 2 \mu\text{g/ml} - \geq 17 \text{ mm}$	≥ 8
Non Enterobatteriaceae $\mu\text{g/ml} - \leq 13 \text{ mm}$	$\leq 2 \mu\text{g/ml} - \geq 17 \text{ mm}$	≥ 8
Acinetobacter spp. $\mu\text{g/ml} - \leq 13 \text{ mm}$	$\leq 2 \mu\text{g/ml} - \geq 17 \text{ mm}$	≥ 8
Stenotrophomonas maltophilia $\mu\text{g/ml} - \leq 13 \text{ mm}$	$\leq 2 \mu\text{g/ml} - \geq 17 \text{ mm}$	≥ 8
Staphylococcus spp. $\mu\text{g/ml} - \leq 15 \text{ mm}$	$\leq 1 \mu\text{g/ml} - \geq 19 \text{ mm}$	≥ 4
Enterococcus spp. $\mu\text{g/ml} - \leq 13 \text{ mm}$	$\leq 2 \mu\text{g/ml} - \geq 17 \text{ mm}$	≥ 8
H. influenzae - M. catharralis(1)	$\leq 2 \mu\text{g/ml} - \geq 17 \text{ mm}$	
Streptococcus pneumoniae $\mu\text{g/ml} - \leq 13 \text{ mm}$	$\leq 2 \mu\text{g/ml} - \geq 17 \text{ mm}$	≥ 8
Streptococco beta-emolitico $\mu\text{g/ml} - \leq 13 \text{ mm}$	$\leq 2 \mu\text{g/ml} - \geq 17 \text{ mm}$	≥ 8

(1) L'assenza o la rara possibilità di comparsa di ceppi resistenti preclude la definizione di categorie di risultati oltre quella dei "sensibili". Per i ceppi che danno risultati che fanno pensare a una categoria "non sensibile", l'identificazione del microrganismo e i risultati del test di sensibilità antimicrobica devono essere confermati da un laboratorio di riferimento che utilizza il metodo standard di diluizione del CLSI.

Spettro antibatterico

La prevalenza delle resistenze per le specie selezionate può variare geograficamente e con il tempo. E' 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.

Specie comunemente sensibili

Batteri Aerobi Gram-positivi

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

Batteri Aerobi Gram-negativi

Burkholderia cepacia** / Eikenella corrodens, / Haemophilus influenzae* / Haemophilus para-influenzae* / Klebsiella oxytoca / Klebsiella pneumoniae * / Moraxella catarrhalis * / Pasteurella multocida / Proteus vulgaris / Providencia rettgeri

Batteri Anaerobi

Peptostreptococcus

Altri

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

Specie per le quali la resistenza acquisita può 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 agglomerans / Enterobacter cloacae * / Escherichia coli * / Morganella morganii * / Proteus mirabilis * / Providencia stuartii/ Pseudomonas aeruginosa* / Serratia marcescens*

Batteri Anaerobi

Bacteroides fragilis, / Bacteroides ovatus** / Bacteroides thetaiotamicron** / Bacteroides vulgatus** / Clostridium difficile**

*l'efficacia clinica è stata dimostrata nei ceppi sensibili isolati nelle indicazioni cliniche approvate.

**Sensibilità intermedia naturale

Altre informazioni

Le infezioni nosocomiali causate da P. aeruginosa possono richiedere una

terapia combinata.

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 ora.

La biodisponibilità assoluta è pari al 100% circa.

Il cibo ha poco effetto sull'assorbimento della levofloxacin.

Distribuzione

Il legame della levofloxacin con proteine sieriche è pari a circa il 30-40%. Vi è un accumulo trascurabile, con dosi multiple di 500 mg somministrate una volta al giorno, mentre un accumulo modesto, ma prevedibile, di levofloxacin si è riscontrato dopo somministrazione di 500 mg due volte al giorno.

Lo steady-state viene raggiunto in circa 3 giorni.

Penetrazione nei tessuti e nei liquidi dell'organismo

Penetrazione nella mucosa bronchiale e nei liquidi degli epitelii di rivestimento

Le massime concentrazioni di levofloxacin nella mucosa bronchiale e nei liquidi degli epitelii di rivestimento sono rispettivamente di 8,3 µmcg/g e 10,8 µmcg/ml dopo somministrazione di 500 mg per via orale e si evidenziano dopo un'ora dalla somministrazione.

Penetrazione nel tessuto polmonare

La concentrazione massima di levofloxacin dopo 500 mg per via orale nel tessuto polmonare risulta di circa 11,3 µmcg/g. Tale concentrazione viene raggiunta in 4-6 ore dalla somministrazione ed è superiore in modo consistente a quella plasmatica.

Penetrazione nel liquido di bolla

Il massimo della concentrazione di levofloxacin di circa 4 e 6,7 µmcg/ml nel liquido di bolla si raggiunge 2-4 ore dopo la somministrazione e dopo 3 giorni di trattamento con 500 mg una volta o due volte al giorno, rispettivamente.

Penetrazione nel liquido cerebro-spinale

La levofloxacin presenta una scarsa penetrazione nel liquido cerebro-spinale.

Penetrazione nel tessuto prostatico

Dopo somministrazione orale di levofloxacin 500 mg una volta al giorno per tre giorni, la concentrazione media nel tessuto prostatico è di 8,7 µmcg/g, 8,2 µmcg/g e 2,0 µmcg/g dopo 2,6 e 24 ore rispettivamente; il rapporto medio delle concentrazioni prostata/plasma è di 1,84.

Concentrazione nelle urine

Le concentrazioni medie nelle urine 8-12 ore dopo una dose singola per via orale di levofloxacin 150, 300 o 500 mg sono rispettivamente di 44 mg/l, 91 mg/l e 200 mg/l.

Metabolismo

La levofloxacin viene metabolizzata in una piccola parte nel metabolita desueti-levofloxacin e levofloxacin N-ossido. Questi metaboliti si ritrovano pari ad un valore < 5% della dose escreta 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).

Poiché, non esistono differenze farmacocinetiche maggiori 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 600 mg.

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.

Cl_{CR} (ml/min)	< 20	20-40	50-80
Cl_R (ml/min)	13	26	57
$t_{1/2}$ (h)	35	27	9

Soggetti anziani

Non vi sono differenze significative nella cinetica 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

Tossicità acuta

La dose letale mediana (DL 50) ottenuta nel topo e nel ratto dopo somministrazione per via orale di levofloxacin è risultata compresa tra 1500-2000 mg/kg.

La somministrazione di 500 mg/kg per via orale nella scimmia, ha provocato piccoli effetti, a parte il vomito.

Tossicità a dosi ripetute

Studi della durata di uno e sei mesi per somministrazione orale (gavage) sono stati condotti nel ratto e nella scimmia.

Le dosi erano di 50, 200, 800 mg/kg/die per la durata di un mese e sei mesi nel ratto e di 10, 30, 100 mg/kg/die e 10, 25, 62, 5 mg/kg/die per la durata di un mese e di sei mesi nella scimmia.

Reazioni al trattamento di grado minore sono state osservate nel ratto principalmente alle dosi di 200 mg/kg/die ed oltre, con effetti relativi alla riduzione di consumo del cibo ed a modeste alterazioni dei parametri ematologici e biochimici.

In questi studi i NOELs (No Observed Adverse Effect Levels) sono stati calcolati pari a 200 mg/kg/die e 20 mg/kg/die rispettivamente dopo un mese e sei mesi.

La tossicità dopo somministrazione orale di 100 mg/kg/die nella scimmia è risultata minima con riduzione del peso corporeo, accompagnata da salivazione, diarrea e diminuzione del pH urinario in alcuni animali a tale dose.

Nessun segno di tossicità è stato evidenziato negli studi a sei mesi. I NOELs sono stati calcolati pari a 30 mg/kg/die e 62,5 mg/kg/die rispettivamente dopo 1 mese e 6 mesi di terapia.

Negli studi a sei mesi nel ratto e nella scimmia, i NOELs sono stati calcolati pari a 20 e 62,5 mg/kg/die, rispettivamente.

Tossicità riproduttiva

La levofloxacin non ha manifestato compromissione della fertilità o della riproduzione nel ratto a dosi di 360 mg/kg/die somministrate per via orale o a dosi fino a 100 mg/kg/die somministrate per via endovenosa.

La levofloxacin non è risultata teratogena nel ratto fino a dosi orali di 810 mg/kg/die o per via endovenosa a dosi di 160 mg/kg/die.

Effetti teratogeni non sono stati osservati nel coniglio trattato per via orale fino a dosi di 50 mg/kg/die o trattato per via endovenosa fino a dosi di 25 mg/kg/die.

La levofloxacin non ha effetti sulla fertilità ed il solo effetto sul feto è stato il ritardo della maturazione come risultato della tossicità materna.

Genotossicità

La 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 a dosi di 100 µg/ml ed oltre, in assenza di attivazione

metabolica.

I test in vivo (micronucleo, scambio dei cromatidi cellulari, sintesi del DNA non programmato, test letale dominante) non evidenziano alcun potenziale genotossico.

Potenziale fototossico

Studi sul topo dopo somministrazione orale o endovenosa hanno evidenziato un'attività fototossica della levofloxacinina solo a dosi molto elevate.

La levofloxacinina non mostra potenziale attività genotossica nei test di foto mutagenesi mentre riduce lo sviluppo dei tumori nei test di fotocarcinogenesi.

Potenziale carcinogeno

Nessuna indicazione su una potenziale carcinogenicità è stata osservata negli studi sul ratto a dosi di 0, 10, 30 e 100 mg/kg/die per due anni.

Tossicità alla cartilagine

Come per gli altri fluorochinolonici, la levofloxacinina ha evidenziato alcuni effetti sulle cartilagini (bolle e cavità) nell'animale (ratto e cane) soprattutto nell'animale giovane.

6- INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1-Elenco degli eccipienti

SUMMAFLOX compresse rivestite con film contiene i seguenti eccipienti:
Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, crospovidone, ipromellosa, talco, magnesio stearato. Rivestimento: ipromellosa, macrogol 400, titanio diossido (E171), talco, ossido ferro giallo (E172), ossido ferro rosso (E172).

6.2- Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna precauzione particolare.

6.5 -Natura del confezionamento primario e contenuto della confezione

Astuccio in cartone e blister in PVC/Alluminio contenente 5 compresse.

6.6 -Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AGIPS FARMACEUTICI srl - via Amendola, 4 - 16035 Rapallo

8. Numeri dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AIC n.040047019 SUMMAFLOX 250 mg compresse rivestite con film - 5 compresse

AIC n.040047021 SUMMAFLOX 500 mg compresse rivestite con film - 5 compresse

9. Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

Ottobre 2011

10. Data di revisione del testo