

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEMAXIL 250 mg compresse rivestite con film
LEMAXIL 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ogni compressa rivestita con film di LEMAXIL 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

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

4.1 Indicazioni terapeutiche

Negli adulti con infezioni di lieve o moderata gravità, LEMAXIL 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).
- Esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva, inclusa la bronchite. Nella esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva, inclusa la bronchite cronica, Lemaxil deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni è considerato inadeguato.
- 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, Lemaxil deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni è considerato inadeguato.

Prima di prescrivere LEMAXIL, devono essere considerate le linee guida nazionali e/o locali sull'uso appropriato dei fluorochinolonic.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

LEMAXIL 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 LEMAXIL 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 LEMAXIL 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 LEMAXIL:

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

<i>Indicazioni</i>	<i>Dosi giornaliere (in relazione alla gravità)</i>	<i>Durata del trattamento</i>
Sinusite acuta	500 mg una volta al giorno	10 -14 giorni
Bronchite cronica riacutizzata	da 250 a 500 mg una volta al giorno	7 -10 giorni
Infezioni non complicate delle vie urinarie	250 mg una volta al giorno	3 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie incluse le pielonefriti	250 mg una volta al giorno	7 -10 giorni
Prostatite batterica cronica	500 mg una volta al giorno	28 giorni
Infezioni della pelle e dei tessuti molli	250 mg una volta al giorno o 500 mg una o due volte al giorno	7 – 14 giorni

Popolazioni speciali

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

	<i>Dosi</i>		
	<i>250 mg/24 h</i>	<i>500 mg/24 h</i>	<i>500 mg/12 h</i>
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 (incluse emodialisi e dialisi peritoneale ambulatoriale continua*)	dosi successive: 125 mg/48 h	dosi successive: 125 mg/24 h	dosi successive: 125 mg/24 h

* 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 dal 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 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego ” prolungamento dell’intervallo QT).

Bambini

LEMASIL è controindicato nei bambini e negli adolescenti nel periodo della crescita (vedere paragrafo “Controindicazioni”).

4.3 Controindicazioni

LEMASIL 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 fluorochinolonici,
- a bambini o adolescenti nel periodo della crescita,
- alle donne in stato di gravidanza,
- alle donne che allattano.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego

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

Studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell’aorta dopo l’assunzione di fluorochinolonici, specialmente nella popolazione anziana.

Pertanto, i fluorochinolonici 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 per i pazienti a cui è stato diagnosticato in precedenza un aneurisma aortico e/o una dissezione dell’aorta oppure in presenza di altri fattori di rischio o condizioni che predispongono all’aneurisma o alla dissezione dell’aorta (ad esempio sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos vascolare, arterie di Takayasu, arterie a cellule giganti, sindrome di Behcet, ipertensione, aterosclerosi nota).

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.

E’ molto probabile che *S. aureus* resistente alla meticillina (MRSA) dimostri una resistenza crociata ai fluorochinolonici, inclusa levofloxacina. Pertanto levofloxacina non è raccomandata per il trattamento di 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 acuta 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 tener 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 fare riferimento ai documenti di consenso nazionali o internazionali sul trattamento dell'antrace.

Tendinite e rottura del tendine

Tendiniti e rotture di tendine (in particolare, ma non solo, a carico del tendine d'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 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 1000 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 levofloxacina 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 segni 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 Levofloxacina (anche diverse settimane dopo il trattamento), questa può essere sintomatica della malattia da *Clostridium difficile* (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). E' 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 immediate misure terapeutiche. In questo contesto clinico 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 chinolonici, deve essere usato con estrema cautela in 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 convulsioni (vedere paragrafo 4.8) 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. 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 levofloxacina viene escreta principalmente per via renale, le dosi di Lemaxil devono essere opportunamente adattate in caso di compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni di ipersensibilità

Levofloxacin 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 medico o recarsi al pronto soccorso in modo che vengano adottati opportuni trattamenti d'emergenza.

Reazioni bollose severe

Con levofloxacin sono stati riportati casi di reazioni cutanee bollose gravi, quali sindrome di Steven- Johnson o necrosi 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 riportati casi di coma ipoglicemico. Si raccomanda di monitorare attentamente la glicemia nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.8).

Prevenzione della fotosensibilizzazione

Durante la terapia con levofloxacin è stata riportata fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.8) Si raccomanda ai pazienti di non esporsi inutilmente alla luce solare intensa o a raggi U.V. artificiali (es. lampada solare, 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 levofloxacin 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 4.5).

Reazioni psicotiche

Nei pazienti che assumono chinoloni, inclusa 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 4.8). Nel caso in cui il paziente sviluppi queste reazioni, si deve interrompere 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.

Prolungamento dell'intervallo QT

I fluorochinoloni, inclusa levofloxacin, devono essere somministrati con cautela nei pazienti con noti fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT come per esempio:

- sindrome del QT lungo congenita,
- assunzione contemporanea di medicinali che notoriamente prolungano l'intervallo QT (ad esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici),
- squilibrio elettrolitico non compensato (ad esempio ipokaliemia, ipomagnesiemia),
- malattie cardiache (ad esempio insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia). I pazienti anziani e le donne potrebbero essere più sensibili ai medicinali che prolungano l'intervallo QTc. Pertanto si deve esercitare cautela quando si usano fluorochinoloni, inclusa levofloxacin, in queste popolazioni (vedere paragrafi 4.2 *Anziani*, 4.5, 4.8 e 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 levofloxacin devono essere 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).

Patologie epatobiliari

Con levofloxacin sono stati descritti casi di necrosi epatica fino a insufficienza epatica letale, 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 medico 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 gravis

I fluorochinoloni, inclusa levofloxacin, hanno attività bloccante neuromuscolare e possono esasperare la debolezza muscolare in pazienti con miastenia gravis. Durante la commercializzazione, reazioni avverse gravi, incluso decesso e necessità di supporto respiratorio, sono state associate all'uso di fluorochinoloni in pazienti con miastenia gravis. Levofloxacin non è raccomandata in pazienti con anamnesi di miastenia gravis.

Disturbi della vista

Se la visione diviene 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 levofloxacin, specie se prolungato, può risultare nella 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 levofloxacin, 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.

Levofloxacin può inibire la crescita del *Mycobacterium tuberculosis* e, pertanto, può dare risultati falsi negativi nella diagnosi batteriologica di tubercolosi.

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

Casi molto rari di reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti 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 levofloxacin 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetto di altri medicinali su Lemaxil

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

L'assorbimento di levofloxacin risulta significativamente ridotto quando Lemaxil compresse viene somministrato in concomitanza con sali di ferro, sali di zinco, antiacidi contenenti magnesio o alluminio o didanosina (*solo formulazioni di didanosina contenenti tamponi di alluminio o magnesio*). La somministrazione concomitante di fluorochinoloni con multivitaminici contenenti zinco sembra ridurre l'assorbimento orale. Si raccomanda pertanto che preparazioni contenenti cationi bivalenti o trivalenti, come i sali di ferro o gli antiacidi contenenti magnesio o alluminio, o didanosina (*solo formulazioni di didanosina contenenti tamponi di alluminio o magnesio*) non vengano assunte nelle 2 ore prima o dopo l'assunzione di compresse di Lemaxil (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 Lemaxil compresse, quando somministrati contemporaneamente. Pertanto in caso di terapia concomitante si raccomanda di somministrare il sucralfato 2 ore dopo la somministrazione di Lemaxil compresse (vedere paragrafo 4.2).

Teofillina, fenbufen o antiinfiammatori non steroidei simili

In uno studio clinico non sono state evidenziate interazioni farmacocinetiche tra levofloxacin 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 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 di levofloxacin. La clearance renale di levofloxacin è risultata ridotta con cimetidina (del 24%) e con probenecid (del 34%). 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 medicinali che possono modificare la secrezione tubulare renale come probenecid e cimetidina, specialmente in pazienti con compromissione della funzionalità renale.

Altre informazioni rilevanti

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

Effetto di Lemaxil 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 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 4.4).

Farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QT

Levofloxacina, come altri fluorochinoloni, deve essere utilizzata con cautela nei pazienti che assumono medicinali che notoriamente prolungano l'intervallo QT (ad 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, levofloxacina non ha modificato la farmacocinetica della teofillina (che è un substrato del CYP1A2), indicando che levofloxacina non è un inibitore del CYP1A2.

Altre forme di interazione

Cibo

Poiché non esistono interazioni di particolare rilevanza clinica con il cibo, Lemaxil compresse può essere somministrato 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 di riproduzione 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 pesi dell'organismo in crescita, levofloxacina non deve essere impiegata in donne in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Lemaxil è controindicato in donne che allattano al seno. 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 pesi 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 risultati riproduttivi 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 sono riconducibili a studi clinici effettuati su più di 8300 pazienti e ad una vasta esperienza post-marketing.

Le frequenze nella tabella sono definite secondo la seguente convenzione: 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.

Classificazione per sistemi e organi	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)	Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Infezione micotica inclusa infezione da Candida Patogeni		

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili)
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	Ipoglicemia particolarmente nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4)	Iperglicemia Coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici*	Insomnia	Ansia Stato confusionale Nervosismo	Reazioni psicotiche (con ad es. 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 Capogiri	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

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili)
Patologie dell'occhio*			Disturbi della vista quali visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)	Perdita temporanea della vista (vedere paragrafo 4.4) , uveite
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	<i>Solo per la forma e.v.:</i> Flebite		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 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

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo ^b		Rash Prurito Orticaria Iperidrosi		Necrolisi 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 (es. 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 (es. 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*	<i>Solo per la forma e.v.:</i> Reazioni nel sito di infusione (dolore, arrossamento)	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

* 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, artralgia, dolore agli arti, disturbi della deambulazione, neuropatie associate a parestesia, depressione, affaticamento, compromissione della memoria, disturbi del sonno e alterazione 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).

Altri effetti indesiderati associati alla somministrazione di fluorochinoloni includono:

- attacchi di porfiria in pazienti con porfiria.

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 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 con LEMAXIL 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.

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 dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD), non sono efficaci nel rimuovere la levofloxacina. Non sono noti antidoti specifici. **5.**

PROPRIETA' 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 levofloxacina ed altri fluorochinoloni. 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:

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

<i>Patogeno</i>	<i>Sensibile</i>	<i>Resistente</i>
Enterobacteriaceae	≤ 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

¹Il 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.

²I 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.

³I 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 (µg/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):

<i>Patogeno</i>	<i>Sensibile</i>	<i>Resistente</i>
Enterobacteriaceae	≤ 2 µg/ml - ≥ 17 mm	≥ 8 µg/ml - ≤ 13 mm
Non Enterobacteriaceae	≤ 2 µg/ml - ≥ 17 mm	≥ 8 µg/ml - ≤ 13 mm
Acinetobacter spp.	≤ 2 µg/ml - ≥ 17 mm	≥ 8 µg/ml - ≤ 13 mm
Stenotrophomonas maltophilia	≤ 2 µg/ml - ≥ 17 mm	≥ 8 µg/ml - ≤ 13 mm
Staphylococcus spp.	≤ 1 µg/ml - ≥ 19 mm	≥ 4 µg/ml - ≤ 15 mm
Enterococcus spp.	≤ 2 µg/ml - ≥ 17 mm	≥ 8 µg/ml - ≤ 13 mm
H. influenzae – M. catharralis ¹	≤ 2 µg/ml - ≥ 17 mm	
Streptococcus pneumoniae	≤ 2 µg/ml - ≥ 17 mm	≥ 8 µg/ml - ≤ 13 mm
Streptococco beta-emolitico	≤ 2 µg/ml - ≥ 17 mm	≥ 8 µg/ml - ≤ 13 mm

¹L'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 levofloxacina 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 levofloxacina.

Distribuzione

Il legame della levofloxacina 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 levofloxacina 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 levofloxacina nella mucosa bronchiale e nei liquidi degli epitelii di rivestimento sono rispettivamente di 8,3 µg/g e 10,8 µg/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 levofloxacina dopo 500 mg per via orale nel tessuto polmonare risulta di circa 11,3 µg/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 levofloxacina di circa 4 e 6,7 µg/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 levofloxacină prezintă o scăzută penetrare în lichidul cerebro-spinal.

Penetrare în țesutul prostatic

După administrare orală de levofloxacină 500 mg o dată pe zi pentru trei zile, concentrația medie în țesutul prostatic este de 8,7 μg/g, 8,2 μg/g și 2,0 μg/g după 2, 6 și 24 ore respectiv; raportul mediu dintre concentrațiile prostată/plasmă este de 1,84.

Concentrație în urină

Le concentrații medii în urină 8-12 ore după o doză unică pe cale orală de levofloxacină 150, 300 sau 500 mg sunt respectiv de 44 mg/l, 91 mg/l și 200 mg/l.

Metabolism

Levofloxacină este metabolizată într-o mică parte în metabolit desueti-levofloxacină și levofloxacină N-oxid. Acești metaboliti se găsesc la un nivel < 5% dozei excretate în urină. Levofloxacină este stabilă din punct de vedere stereochimic și nu este supusă inversiei chirale.

Eliminare

În urma administrării orale și endovenoză, levofloxacină este eliminată din plasmă lent (t_{1/2}: 6-8 ore).

Excreția este predominant renală (> 85% dozei administrate).

Deoarece nu există diferențe farmacocinetice semnificative în urma administrării orale și endovenoză, se poate conchide că căile de administrare, orală și endovenoză, sunt interschimbabile.

Linearitate

Levofloxacină prezintă o farmacocinetică liniară într-un interval de 50 la 600 mg.

Subiecti cu insuficiență renală

Farmacocinetica levofloxacină este influențată de insuficiența renală. Cu scăderea funcției renale se reduce eliminarea și clearance-ul renal, în timp ce se mărește timpul de eliminare, așa cum este descris în următoarea tabelă.

CI _{CR} (ml/min)	< 20	20-40	50-80
CI _R (ml/min)	13	26	57
t _{1/2} (h)	35	27	9

Soggetti anziani

Non vi sono differenze significative nella cinetica della levofloxacinina 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 levofloxacinina.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

La dose letale mediana (DL₅₀) ottenuta nel topo e nel ratto dopo somministrazione per via orale di levofloxacinina 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 levofloxacinina 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 levofloxacinina 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 levofloxacinina non ha effetti sulla fertilità ed il solo effetto sul feto è stato il ritardo della maturazione come risultato della tossicità materna.

Genotossicità

La levofloxacinina 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

LEMAXIL compresse rivestite con film contiene i seguenti eccipienti:

Nucleo della compressa: Cellulosa microcristallina, crospovidone, ipromellosa, talco, magnesio stearato.

Rivestimento: Ipromellosa, macrogol 400, titanio diossido (E 171), talco, ferro ossido giallo (E 172), ferro ossido rosso (E 172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna precauzione particolare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Istituto Chimico Internazionale Dr. Giuseppe Rende S.r.l. – Via Salaria, 1240 – 00138 Roma

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

AIC n. 040048011 LEMAXIL 250 mg compresse rivestite con film – 5 compresse

AIC n. 040048023 LEMAXIL 500 mg compresse rivestite con film – 5 compresse

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Determinazione AIFA del 12.10.2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO