RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levofloxacina ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 250 mg di levofloxacina (come levofloxacina emiidrata)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film, di colore rosa, a forma di capsula, circa 13,00 x 6,00 mm, con una linea di frattura su entrambi i lati.
La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Negli adulti con infezioni di lieve o moderata gravità, Levofloxacina ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film è indicata per il 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 qualora gli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di queste infezioni siano ritenuti inappropriati o abbiano fallito),

- Riacutizzazione batterica di bronchite cronica (adeguatamente diagnosticata in riferimento alle linee guida nazionali e/o locali sul trattamento delle infezioni delle vie respiratorie, e qualora gli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di queste infezioni siano ritenuti inappropriati o abbiano fallito),

- Polmoniti acquisite in comunità (qualora gli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di queste infezioni siano ritenuti inappropriati),

- Infezioni complicate delle vie urinarie, incluse le pielonefriti,

- Prostatite batterica cronica,

- Infezioni della pelle e dei tessuti molli.

Prima di prescrivere Levofloxacina ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film, devono essere considerate le linee guida nazionali e/o locali sull'uso appropriato dei fluorochinolonici.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Levofloxacina ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film viene somministrata una o due volte al giorno. Il dosaggio dipende dal tipo, dalla gravità dell'infezione e dalla sensibilità del patogeno ritenuto causa dell'infezione.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Durata del trattamento
La durata del trattamento dipende dal decorso clinico (vedere tabella sotto riportata). Come per altre terapie antibiotiche, il trattamento con Levofloxacina ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film deve essere continuato per un minimo di 48-72 ore dopo aver sfebbrato, o dopo la dimostrazione di eradicazione batterica.

Modo di somministrazione
Levofloxacina ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film deve essere deglutita intera senza essere frantumata e con sufficiente liquido. Possono essere divise lungo la linea di frattura per adattare il dosaggio e possono essere ingerite durante o lontano dai pasti. Le compresse devono essere assunte due ore prima o dopo la somministrazione di sali di ferro, antiacidi e sucralfato, al fine di evitare una riduzione dell'assorbimento (vedere paragrafo 4.5).

Posologia

Sono raccomandate le seguenti dosi di Levofloxacina ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film:

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

Indicazioni	**Dosi singole giornaliere** (in relazione alla gravità)	**Durata del trattamento**
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
Polmoniti acquisite in comunità	500 mg una o due volte al giorno	7-14 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 250 mg una o due volte al giorno	7-14 giorni

Popolazioni speciali

Pazienti con funzionalità renale compromessa (Clearance della creatinina ≤ 50 ml/min)

Clearance della creatinina	**Dosi**		
	250 mg/24 h	**500 mg/24h**	**500 mg/12h**
	Prima dose: 250 mg	*Prima dose:* 500 mg	*Prima dose:* 500 mg
50-20 ml/min	*Successive:* 125 mg/24h	*Successive:* 250mg/24h	*Successive:* 250mg/12h
19-10 ml/min	*Successive:* 125 mg/48h	*Successive:* 125 mg/24h	*Successive:* 125 mg/12h
< 10 ml/min (compresa emodialisi e CAPD)[1]	*Successive:* 125 mg/48h	*Successive:* 125 mg/24h	*Successive:* 125 mg/24h

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

Pazienti con 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 4.4. Patologie cardiache)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

4.3 Controindicazioni

Levofloxacina ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film non deve essere somministrata:

• a pazienti che abbiano manifestato ipersensibilità alla levofloxacina o ad altri chinolonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti
• a pazienti epilettici,
• a pazienti con anamnesi di affezioni tendinee correlate alla somministrazione di fluorochinolonici,
• a bambini o adolescenti nel periodo della crescita (in nessun caso al di sotto dei 18 anni),
• alle donne in stato di gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
• alle donne durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Nei casi più gravi di polmonite pneumococcica la terapia con Levofloxacina ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film può non essere considerata ottimale.

Le infezioni nosocomiali causate da *P. aeruginosa* possono richiedere terapia combinata.

Staphylococcus aureus Meticillino-resistente (MRSA):

S. aureus Meticillino-resistente probabilmente possiede coresistenza ai fluorochinoloni, compresa la levofloxacina. Pertanto, levofloxacina non è raccomandata per il trattamento di infezioni da MRSA certe o sospette a meno che i risultati di laboratorio non abbiano confermato la suscettibilità dell'organismo alla levofloxacina (vedere paragrafo 5.1).

Tendinite e rottura del tendine
Sono stati riportati rari casi di tendiniti. La tendinite coinvolge più frequentemente il tendine di Achille e può portare alla sua rottura. Il rischio di tendinite e di rotture tendinee è aumentato nei pazienti anziani e nei pazienti che utilizzano corticosteroidi. Un monitoraggio attento di questi pazienti è pertanto necessario se viene loro prescritto Levofloxacina ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film. Tutti i pazienti devono consultare il proprio medico se accusano sintomi di tendinite. Se si sospetta una tendinite, il trattamento con Levofloxacina ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film deve essere immediatamente sospeso e deve essere adottata una terapia specifica (es. immobilizzazione).

Malattia da Clostridium difficile
Se si manifesta una diarrea grave, in particolare se persistente e/o con sanguinamento durante o dopo la terapia con Levofloxacina ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film, questa può essere sintomatica della malattia da *Clostridium difficile*, la cui forma più grave è la colite pseudomembranosa, affezione che, se sospetta, richiede l'interruzione immediata di Levofloxacina ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film e l'adozione di immediate misure di supporto con o senza terapia specifica senza ritardo (es. vancomicina orale o metronidazolo). In questa situazione clinica i prodotti che inibiscono la peristalsi sono controindicati.

Pazienti predisposti ad attacchi convulsivi
Levofloxacina è controindicata in pazienti con anamnesi di epilessia e, come per altri chinolonici, deve essere usata con estrema cautela in 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 paragrafo 4.5.). In caso di attacchi convulsivi, il trattamento con levofloxacina deve essere interrotto.

Pazienti con carenza della Glucosio-6-fosfato-deidrogenasi

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I pazienti con difetti latenti o accertati per l'attività della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi sono 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 insufficienza renale
Poiché la levofloxacina viene escreta principalmente per via renale, la dose di Levofloxacina ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film deve essere opportunamente adattata nei pazienti con insufficienza renale (vedere anche paragrafo 4.2).

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

Ipoglicemia
Come accade con tutti i chinoloni, è stata segnalata ipoglicemia, solitamente in pazienti diabetici che sono in trattamento concomitante con ipoglicemizzanti orali (es., glibenclamide) o con insulina. Si raccomanda di monitorare attentamente la glicemia in questi pazienti diabetici. (vedere paragrafo 4.8).

Prevenzione della fotosensibilizzazione
Sebbene la fotosensibilizzazione sia molto rara, durante la terapia con levofloxacina 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 levofloxacina in associazione con un antagonista della vitamina K (es. warfarin), i test di coagulazione devono essere monitorati quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente (vedere anche paragrafo 4.5).

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

Patologie cardiache

Si deve usare cautela quando si usano fluorochinoloni, inclusa la levofloxacina, in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT come ad esempio:

- sindrome congenita dell' intervallo QT prolungato;
- uso concomitante di medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (ad es. antiaritmici della classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici);
- squilibri elettrolitici (ad esempio ipopotassiemia,, ipomagnesiemia);
- anziani;
- patologie cardiache (es. insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia).

I pazienti anziani e le donne possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano il QTc. Pertanto, si deve prestare particolare attenzione quando si somministrano i fluorochinoloni, inclusa levofloxacina, in queste popolazioni.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

(Vedere ai paragrafi 4.2 *Anziani*, 4.5, 4.8, 4.9).

Neuropatia periferica
In pazienti che assumono fluorochinoloni, inclusa la levofloxacina, è stata segnalata neuropatia periferica sensoriale o sensomotoria, che può insorgere rapidamente. Se il paziente presenta sintomi da neuropatia, il trattamento con Levofloxacina ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film deve essere interrotto per prevenire lo sviluppo di una situazione irreversibile.

Oppiacei
Nei pazienti trattati con levofloxacina, la determinazione degli oppiacei nelle urine può dare risultati falsi -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 gravi malattie concomitanti, come ad esempio sepsi (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati di interrompere il trattamento e di contattare il loro medico curante nel caso in cui si sviluppino segni e sintomi di sofferenza epatica, come ad esempio anoressia, ittero, urine scure, prurito o addome sensibile alla palpazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto di altri medicinali su Levofloxacina ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film

Sali di ferro – o antiacidi contenenti alluminio o magnesio
L'assorbimento di levofloxacina risulta significativamente ridotto quando Levofloxacina ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film viene somministrata 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 Levofloxacina ratiopharm 250 compresse rivestite con film (vedere paragrafo 4.2). Nessuna interazione è stata evidenziata con carbonato di calcio.

Sucralfato
Il sucralfato riduce significativamente la biodisponibilità di Levofloxacina ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film, quando somministrati contemporaneamente. Pertanto in caso di terapia concomitante si raccomanda di somministrare il sucralfato 2 ore dopo la somministrazione di Levofloxacina ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film (vedere paragrafo 4.2).

Teofillina, fenbufene o antinfiammatori 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 sono somministrati in concomitanza con teofillina, FANS o altri agenti capaci di ridurre tale soglia.

In presenza di fenbufene 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 perchè 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 della Levofloxacina ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film su altri medicinali

Ciclosporina
L'emivita della ciclosporina risulta aumentata del 33% quando somministrata in concomitanza con levofloxacina. Nei casi di contemporanea somministrazione di questi farmaci, controllare la concentrazione nel siero di ciclosporina.

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).

Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT
La levofloxacina, come altri fluorochinoloni, deve essere usata con cautela nei pazienti trattati con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (ad esempio anti-aritmici della 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, Levofloxacin ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film può essere somministrata indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza
Gli studi di riproduzione sull'animale non hanno evidenziato problemi specifici. Tuttavia, in assenza di dati nell'uomo ed a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinolonici alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita, Levofloxacina ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film non deve essere impiegata in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3)

Allattamento
In assenza di dati nell'uomo ed a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinolonici alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita, Levofloxacina ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film non deve essere impiegata durante l'allattamento (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

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

Alcuni effetti indesiderati della levofloxacina (es. capogiri, vertigini, sonnolenza, turbe visive) (vedere paragrafo 4.8) possono alterare la capacità di concentrazione e di reazione con conseguente rischio in situazioni dove tali capacità sono indispensabili (durante la guida di automobili e l'uso di macchine).

4.8 Effetti indesiderati

Le informazioni sono riconducibili a studi clinici effettuati su più di 5000 pazienti e ad esperienze di post-marketing.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Le reazioni avverse di seguito riportate sono descritte in accordo alla classificazione sistemico-organica MedDRA.

Sono stati utilizzati i seguenti valori di frequenza: molto comuni (≥1/10), comuni (≥1/100, <1/10), non comuni (≥1/1000, ≤1/100), rari (≥1/10000, ≤1/1000), molto rari (≤1/10000), non noti (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 comuni: infezione micotica (e proliferazione di altri microrganismi resistenti)

Patologie del sistema emolinfopoietico
Non comuni: Leucopenia, eosinofilia
Rare: Trombocitopenia, neutropenia
Molto rare: Agranulocitosi
Non note: Pancitopenia, anemia emolitica

Disturbi del sistema immunitario
Molto rari: Shock anafilattico (vedere paragrafo 4.4)
Le reazioni anafilattiche e anafilattoidi possono qualche volta manifestarsi anche dopo la prima somministrazione
Non noti: ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Non comuni: Anoressia
Molto rari: ipoglicemia particolarmente nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi psichiatrici
Non comuni: Insonnia, nervosismo
Rari: disturbi psicotici, depressione, stato confusionale, agitazione, ansia
Molto rari: reazioni psicotiche con comportamenti autolesivi compresi ideazione o atti suicidi (vedere paragrafo 4.4), allucinazioni

Patologie del sistema nervoso
Non comuni: vertigini, cefalea, sonnolenza
Rare: convulsioni, tremori, parestesie
Molto rare: neuropatia periferica sensoriale o sensomotoria, disgeusia inclusa ageusia, parosmia inclusa anosmia

Patologie dell'occhio
Molto rare: disturbi della vista

Patologie dell'orecchio e del labirinto
Non comuni: Vertigini
Molto rare: Riduzione dell'udito
Non note: Tinnito

Patologie cardiache
Rare: Tachicardia
Non note: Aritmia ventricolare e torsioni di punta (particolarmente in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento dell' intervallo QT), ECG con prolungamento dell' intervallo QT (vedere paragrafo 4.4 e 4.9)

Patologie vascolari

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Comuni: flebiti
Rare: ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Rare: broncospasmo, dispnea
Molto rare: polmonite allergica

Patologie gastrointestinali
Comuni: Diarrea, nausea
Non comuni: Vomito, dolore addominale, dispepsia, flatulenza, costipazione
Rare: Diarrea con perdite ematiche che in casi molto rari può essere segnale di un enterocolite, inclusa la colite pseudomembranosa

Patologie epatobiliari
Comuni: aumento degli enzimi epatici (ALT - AST, fosfatasi alcalina, GGT)
Non comuni: aumento della bilirubina ematica
Molto rare: epatiti
Non note: 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 4.4)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Non comuni: Rash, prurito
Rare: orticaria
Molto rare: edema angioneurotico, reazioni di fotosensibilità
Non note: 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
Rare: disturbi a carico dei tendini (vedere paragrafo 4.4), compresa tendinite (es. tendine di Achille), artralgia, mialgia
Molto rare: rottura del tendine (vedere paragrafo 4.4). 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 note: Rabdomiolisi

Patologie renali ed urinarie
Non comuni: aumento della creatinina ematica
Molto rare: insufficienza renale acuta (ad esempio dovuta a nefrite interstiziale)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comuni: arrossamento nel sito dell'iniezione
Non comuni: Astenia
Molto rare: Piressia
Non note: Dolore (incluso mal di schiena, dolore toracico e alle estremità)

Altri effetti indesiderati associati con la somministrazione di fluorochinolonici includono:

• sintomi extrapiramidali ed altri disturbi della coordinazione muscolare,
• vasculite allergica,
• attacchi di porfiria in pazienti con porfiria.

4.9 Sovradosaggio

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 Levofloxacina ratiopharm 250 compresse rivestite con film sono quelli a livello del sistema nervoso centrale quali: confusione, capogiri, compromissione della coscienza, attacchi convulsivi, prolungamento dell'intervallo QT.

In caso di sovradosaggio, si deve praticare il trattamento sintomatico. Deve essere effettuato un monitoraggio elettrocardiografico (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: Anti-infettivi per uso sistemico – Antibatterici per uso sistemico – Antibatterici Chinolonici, - Fluorochinoloni

Codice ATC: J01MA12

La Levofloxacina è un antibatterico di sintesi appartenente alla classe dei fluorochinolonici 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 (Cmax) 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 fluorochinolonici. 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:

Breakpoint clinici, espresso in MIC, per levofloxacina, raccomandati dall'EUCAST (2009-04-07):

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. pneumoniae1	≤ 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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

[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 breakpoint 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 breakpoint 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).

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

Patogeno	Sensibile	Resistente
Enterobatteriaceae	≤ 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[2]	≤ 2 µg/mL ≥ 17 mm	
Streptococcus pneumoniae	≤ 2 µg/mL ≥ 17 mm	≥ 8 µg/mL ≤ 13 mm
Beta-hemolytic Streptococcus	≤ 2 µg/mL ≥ 17 mm	≥ 8 µg/mL ≤ 13 mm

[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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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
Clostridium perfringens
Peptostreptococcus

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

SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUO' ESSERE UN PROBLEMA

Batteri Aerobi Gram-positivi
*Enterococcus faecalis**
Staphylococcus aureus meticillino-resistente+
Staphylococcus haemolyticus meticillino-resistente
Staphylococcus coagulase spp

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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
+ Più di 50% della resistenza

Altre informazioni

Le infezioni nosocomiali dovute a *P. aeruginosa* possono richiedere una terapia in combinazione.

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 Epiteli di Rivestimento (ELF)
Le massime concentrazioni di levofloxacina nella mucosa bronchiale e nei liquidi degli epiteli 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 nelle vescicole
Il massimo della concentrazione di levofloxacina (circa 4 e 6,7 µg/ml) nel liquido delle bolle 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 Cerebrospinale
La levofloxacina presenta una scarsa penetrazione nel liquido cerebrospinale.

Penetrazione nel tessuto prostatico
Dopo somministrazione orale di levofloxacina 500 mg una volta al giorno per tre giorni, la concentrazione media nel tessuto prostatico è di 8,7 µg/g, 8,2 µg/g e 2,0 µg/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 levofloxacina 150, 300 o 250 mg sono rispettivamente di 44 mg/l, 91 mg/l e 200 mg/l.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Biotrasformazione
La levofloxacina viene metabolizzata in una piccola parte nel metabolita desmetil-levofloxacina e levofloxacina N-ossido. Questi metaboliti si ritrovano pari ad un valore < 5% della dose escreta nelle urine. La levofloxacina è stabile dal punto di vista stereochimico e non è soggetta ad inversione chirale.

Eliminazione
In seguito a somministrazione orale o endovenosa, la levofloxacina viene eliminata dal plasma lentamente ($t^{1/2:}$ 6 - 8 h). 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
Levofloxacina mostra una farmacocinetica lineare entro un range da 50 a 600 mg.

Soggetti con insufficienza renale
La farmacocinetica della levofloxacina 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

Pazienti anziani
Non sono presenti differenze significative nella cinetica della levofloxacina tra soggetti giovani e anziani eccetto quelle associate con variazioni nella clearance della creatinina.

Differenza tra i sessi
Analisi separate fra soggetti di sesso maschile e femminile hanno messo in evidenza delle piccole e marginali differenze nella farmacocinetica di levofloxacina. Non ci sono evidenze circa la rilevanza clinica di tali differenze.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta
La dose letale media (DL_{50}) ottenuta nel topo e nel ratto dopo somministrazione per via orale di levofloxacina 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 1 e 6 mesi per somministrazione orale (gavage) sono stati condotti nel ratto e nella scimmia. Le dosi erano di 50, 200, 800 mg/kg/die e 20, 80, 320 mg/kg/die per la durata di 1 mese e 6 mesi nel ratto e di 10, 30, 100 mg/kg/die e 10, 25, 62,5 mg/kg/die per la durata di 1 mese e 6 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 leggeri effetti relativi alla riduzione di consumo del cibo ed a modeste alterazioni dei parametri ematologici e biochimici. In questi studi il NOEL (No Observed Adverse Effect Level) è stato calcolato pari a 200 mg/kg/die e 20 mg/kg/die somministrati rispettivamente dopo 1 mese e 6 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 6 mesi. Il NOEL è stato calcolato pari a 30 mg/kg/die e di 62,5 mg/kg/die rispettivamente dopo 1 mese e 6 mesi di terapia.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Negli studi a 6 mesi nel ratto e nella scimmia, il NOEL è stato calcolato pari a 20 e 62,5 mg/kg/die, rispettivamente.

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

Genotossicità

La levofloxacina 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 solo a dosi molto elevate. La levofloxacina non mostra potenziale attività genotossica nei test di fotomutagenesi mentre riduce lo sviluppo dei tumori nei test di fotocancerogenesi.

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

Tossicità alla cartilagine
Come per gli altri fluorochinolonici, la levofloxacina ha evidenziato alcuni effetti sulle cartilagini (bolle e cavità) nei ratti e nei cani soprattutto nell'animale giovane.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Eccipienti

Nucleo della compressa:
Crospovidone (tipo A)
Ipromellosa
Cellulosa, microcristallina
Sodio stearil fumarato

Rivestimento:
Ipromellosa
Titanio diossido (E 171)
Talco
Macrogol 8000
Ferro ossido giallo (E 172)
Ferro ossido rosso (E 172)

6.2. Incompatibilità
Non pertinente

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.3. Periodo di validità
3 anni

6.4. precauzioni particolari per la conservazione
Nessuna precauzione particolare.

6.5. Natura e contenuto della confezione
Blister di alluminio/PVC
Confezioni da: 1, 3, 5, 7, 10, 14, 16, 28, 50 e 200 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. precauzioni particolari per la manipolazione e lo smaltimento

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

Come per tutti il medicinale non utilizzato ed i rifiuti da esso derivati devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH Graf Arco Strasse, 3 89079 Ulm Germania

8. NUMERO(I) DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"250 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 1 COMPRESSA IN BLISTER PVC/AL AIC 040070017/M
"250 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL AIC 040070029/M
"250 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 5 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL AIC 040070031/M
"250 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL AIC 040070043/M
"250 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL AIC 040070056/M
"250 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL AIC 040070068/M
"250 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 16 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL AIC 040070070/M
"250 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL AIC 040070082/M
"250 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL AIC 040070094/M
"250 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 200 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL AIC 040070106/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Determinazione AIFA n 2248_2011 del 28 apr 2011- GU 112 del 16_05_2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Novembre 2012

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levofloxacina ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene:
500 mg di levofloxacina (come levofloxacina emiidrata)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film, di colore rosa, a forma di capsula, circa 16,00 x 8,00 mm, con una linea di frattura su entrambi i lati.
La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Negli adulti con infezioni di lieve o moderata gravità, Levofloxacina ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film è indicata per il 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 qualora gli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di queste infezioni siano ritenuti inappropriati o abbiano fallito),

- Riacutizzazione batterica di bronchite cronica (adeguatamente diagnosticata in riferimento alle linee guida nazionali e/o locali sul trattamento delle infezioni delle vie respiratorie, e qualora gli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di queste infezioni siano ritenuti inappropriati o abbiano fallito),

- Polmoniti acquisite in comunità (qualora gli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di queste infezioni siano ritenuti inappropriati),

- Infezioni complicate delle vie urinarie, incluse le pielonefriti,

- Prostatite batterica cronica,

- Infezioni della pelle e dei tessuti molli.

Prima di prescrivere Levofloxacina ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film, devono essere considerate le linee guida nazionali e/o locali sull'uso appropriato dei fluorochinolonici.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Levofloxacina ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film viene somministrata una o due volte al giorno. Il dosaggio dipende dal tipo, dalla gravità dell'infezione e dalla sensibilità del patogeno ritenuto causa dell'infezione.

<u>Durata del trattamento</u>
La durata del trattamento dipende dal decorso clinico (vedere tabella sotto riportata). Come per altre terapie antibiotiche, il trattamento con Levofloxacina ratiopharm 500 mg compresse rivestite

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

con film deve essere continuato per un minimo di 48-72 ore dopo lo aver sfebbrato, o dopo la dimostrazione di eradicazione batterica.

Modo di somministrazione
Levofloxacina ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film deve essere deglutita intera senza essere frantumata e con sufficiente liquido. Possono essere divise lungo la linea di frattura per adattare il dosaggio e possono essere ingerite durante o lontano dai pasti. Le compresse devono essere assunte due ore prima o dopo la somministrazione di sali di ferro, antiacidi e sucralfato, al fine di evitare una riduzione dell'assorbimento (vedere paragrafo 4.5).

Posologia

Sono raccomandate le seguenti dosi di Levofloxacina ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film:

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

Indicazioni	**Dosi singole giornaliere** (in relazione alla gravità)	**Durata del trattamento**
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
Polmoniti acquisite in comunità	500 mg una o due volte al giorno	7-14 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

Pazienti con funzionalità renale compromessa (Clearance della creatinina ≤ 50 ml/min)

Clearance della creatinina	**Dosi**		
	250 mg/24 h	**500 mg/24h**	**500 mg/12h**
	Prima dose: 250 mg	*Prima dose:* 500 mg	*Prima dose:* 500 mg
50-20 ml/min	*Successive:* 125 mg/24h	*Successive:* 250mg/24h	*Successive:* 250mg/12h
19-10 ml/min	*Successive:* 125 mg/48h	*Successive:* 125 mg/24h	*Successive:* 125 mg/12h
< 10 ml/min (compresa emodialisi e CAPD)[1]	*Successive:* 125 mg/48h	*Successive:* 125 mg/24h	*Successive:* 125 mg/24h

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

Pazienti con 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 4.4. Patologie cardiache)

Bambini e adolescenti

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

4.3 Controindicazioni

Levofloxacina ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film non deve essere somministrata:

• a pazienti che abbiano manifestato ipersensibilità alla levofloxacina o ad altri chinolonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti
• a pazienti epilettici,
• a pazienti con anamnesi di affezioni tendinee correlate alla somministrazione di fluorochinolonici,
• a bambini o adolescenti nel periodo della crescita (in nessun caso al di sotto dei 18 anni),
• alle donne in stato di gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
• alle donne durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Nei casi più gravi di polmonite pneumococcica la terapia con Levofloxacina ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film può non essere considerata ottimale.

Le infezioni nosocomiali causate da *P. aeruginosa* possono richiedere terapia combinata.

Staphylococcus aureus Meticillino-resistente (MRSA):

S. aureus Meticillino-resistente probabilmente possiede coresistenza ai fluorochinoloni, compresa la levofloxacina. Pertanto, levofloxacina non è raccomandata per il trattamento di infezioni da MRSA certe o sospette a meno che i risultati di laboratorio non abbiano confermato la suscettibilità dell'organismo alla levofloxacina (vedere paragrafo 5.1).

Tendinite e rottura del tendine
Sono stati riportati rari casi di tendiniti. La tendinite coinvolge più frequentemente il tendine di Achille e può portare alla sua rottura. Il rischio di tendinite e di rotture tendinee è aumentato nei pazienti anziani e nei pazienti che utilizzano corticosteroidi. Un monitoraggio attento di questi pazienti è pertanto necessario se viene loro prescritto Levofloxacina ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film. Tutti i pazienti devono consultare il proprio medico se accusano sintomi di tendinite. Se si sospetta una tendinite, il trattamento con Levofloxacina ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film deve essere immediatamente sospeso e deve essere adottata una terapia specifica (es. immobilizzazione).

Malattia da Clostridium difficile
Se si manifesta una diarrea grave, in particolare se persistente e/o con sanguinamento durante o dopo la terapia con Levofloxacina ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film, questa può essere sintomatica della malattia da *Clostridium difficile*, la cui forma più grave è la colite pseudomembranosa, affezione che, se sospetta, richiede l'interruzione immediata di Levofloxacina ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film e l'adozione di immediate misure di supporto con o senza terapia specifica (es. vancomicina orale o metronidazolo). In questa situazione clinica i prodotti che inibiscono la peristalsi sono controindicati.

Pazienti predisposti ad attacchi convulsivi
Levofloxacina è controindicata in pazienti con anamnesi di epilessia e, come per altri chinolonici, deve essere usata con estrema cautela in 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 paragrafo 4.5.). In caso di attacchi convulsivi, il trattamento con levofloxacina deve essere interrotto.

Pazienti con carenza della Glucosio-6-fosfato-deidrogenasi

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I pazienti con difetti latenti o accertati per l'attività della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi sono 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 insufficienza renale
Poiché la levofloxacina viene escreta principalmente per via renale, la dose di Levofloxacina ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film deve essere opportunamente adattata nei pazienti con insufficienza renale (vedere anche paragrafo 4.2).

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

Ipoglicemia
Come accade con tutti i chinoloni, è stata segnalata ipoglicemia, solitamente in pazienti diabetici che sono in trattamento concomitante con ipoglicemizzanti orali (es., glibenclamide) o con insulina. Si raccomanda di monitorare attentamente la glicemia in questi pazienti diabetici. (vedere paragrafo 4.8).

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

Patologie cardiache

Si deve usare cautela quando si usano fluorochinoloni, inclusa la levofloxacina, in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT come ad esempio:

- sindrome congenita dell' intervallo QT prolungato;
- uso concomitante di medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (ad es. antiaritmici della classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici);
- squilibri elettrolitici (ad esempio ipopotassiemia,, ipomagnesiemia);
- anziani;
- patologie cardiache (es. insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia).

I pazienti anziani e le donne possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano il QTc. Pertanto, si deve prestare particolare attenzione quando si somministrano i fluorochinoloni, inclusa levofloxacina, in queste popolazioni.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

(Vedere ai paragrafi 4.2 *Anziani*, 4.5, 4.8, 4.9).

Neuropatia periferica
In pazienti che assumono fluorochinoloni, inclusa la levofloxacina, è stata segnalata neuropatia periferica sensoriale o sensomotoria, che può insorgere rapidamente. Se il paziente presenta sintomi da neuropatia, il trattamento con Levofloxacina ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film deve essere interrotto per prevenire lo sviluppo di una situazione irreversibile.

Oppiacei
Nei pazienti trattati con levofloxacina, la determinazione degli oppiacei nelle urine può dare risultati falsi -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 gravi malattie concomitanti, come ad esempio sepsi (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati di interrompere il trattamento e di contattare il loro medico curante nel caso in cui si sviluppino segni e sintomi di sofferenza epatica, come ad esempio anoressia, ittero, urine scure, prurito o addome sensibile alla palpazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto di altri medicinali su Levofloxacina ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film

Sali di ferro – o antiacidi contenenti alluminio o magnesio
L'assorbimento di levofloxacina risulta significativamente ridotto quando Levofloxacina ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film viene somministrata 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 Levofloxacina ratiopharm 500 compresse rivestite con film (vedere paragrafo 4.2). Nessuna interazione è stata evidenziata con carbonato di calcio.

Sucralfato
Il sucralfato riduce significativamente la biodisponibilità di Levofloxacina ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film, quando somministrati contemporaneamente. Pertanto in caso di terapia concomitante si raccomanda di somministrare il sucralfato 2 ore dopo la somministrazione di Levofloxacina ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film (vedere paragrafo 4.2).

Teofillina, fenbufene o antinfiammatori 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 sono somministrati in concomitanza con teofillina, FANS o altri agenti capaci di ridurre tale soglia.

In presenza di fenbufene 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 perchè 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 della Levofloxacina ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film su altri medicinali

Ciclosporina
L'emivita della ciclosporina risulta aumentata del 33% quando somministrata in concomitanza con levofloxacina. Nei casi di contemporanea somministrazione di questi farmaci, controllare la concentrazione nel siero di ciclosporina.

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).

Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT
La levofloxacina, come altri fluorochinoloni, deve essere usata con cautela nei pazienti trattati con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (ad esempio anti-aritmici della 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, Levofloxacin ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film può essere somministrata indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza
Gli studi di riproduzione sull'animale non hanno evidenziato problemi specifici. Tuttavia, in assenza di dati nell'uomo ed a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinolonici alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita, Levofloxacina ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film non deve essere impiegata in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3)

Allattamento
In assenza di dati nell'uomo ed a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinolonici alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita, Levofloxacina ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film non deve essere impiegata durante l'allattamento (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

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

Alcuni effetti indesiderati della levofloxacina (es. capogiri, vertigini, sonnolenza, turbe visive) (vedere paragrafo 4.8) possono alterare la capacità di concentrazione e di reazione con conseguente rischio in situazioni dove tali capacità sono indispensabili (durante la guida di automobili e l'uso di macchine).

4.8 Effetti indesiderati

Le informazioni sono riconducibili a studi clinici effettuati su più di 5000 pazienti e ad esperienze di post-marketing.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Le reazioni avverse di seguito riportate sono descritte in accordo alla classificazione sistemico-organica MedDRA.

Sono stati utilizzati i seguenti valori di frequenza: molto comuni (≥1/10), comuni (≥1/100, <1/10), non comuni (≥1/1000, ≤1/100), rari (≥1/10000, ≤1/1000), molto rari (≤1/10000), non noti (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 comuni: infezione micotica (e proliferazione di altri microrganismi resistenti)

Patologie del sistema emolinfopoietico
Non comuni: Leucopenia, eosinofilia
Rare: Trombocitopenia, neutropenia
Molto rare: Agranulocitosi
Non note: Pancitopenia, anemia emolitica

Disturbi del sistema immunitario
Molto rari: Shock anafilattico (vedere paragrafo 4.4)
Le reazioni anafilattiche e anafilattoidi possono qualche volta manifestarsi anche dopo la prima somministrazione
Non noti: ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Non comuni: Anoressia
Molto rari: ipoglicemia particolarmente nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi psichiatrici
Non comuni: Insonnia, nervosismo
Rari: disturbi psicotici, depressione, stato confusionale, agitazione, ansia
Molto rari: reazioni psicotiche con comportamenti autolesivi compresi ideazione o atti suicidi (vedere paragrafo 4.4), allucinazioni

Patologie del sistema nervoso
Non comuni: vertigini, cefalea, sonnolenza
Rare: convulsioni, tremori, parestesie
Molto rare: neuropatia periferica sensoriale o sensomotoria, disgeusia inclusa ageusia, parosmia inclusa anosmia

Patologie dell'occhio
Molto rare: disturbi della vista

Patologie dell'orecchio e del labirinto
Non comuni: Vertigini
Molto rare: Riduzione dell'udito
Non note: Tinnito

Patologie cardiache
Rare: Tachicardia
Non note: Aritmia ventricolare e torsioni di punta (particolarmente in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento dell' intervallo QT), ECG con prolungamento dell' intervallo QT (vedere paragrafo 4.4 e 4.9)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie vascolari
Comuni: flebiti
Rare: ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Rare: broncospasmo, dispnea
Molto rare: polmonite allergica

Patologie gastrointestinali
Comuni: Diarrea, nausea
Non comuni: Vomito, dolore addominale, dispepsia, flatulenza, costipazione
Rare: Diarrea con perdite ematiche che in casi molto rari può essere segnale di un enterocolite, inclusa la colite pseudomembranosa

Patologie epatobiliari
Comuni: aumento degli enzimi epatici (ALT - AST, fosfatasi alcalina, GGT)
Non comuni: aumento della bilirubina ematica
Molto rare: epatiti
Non note: 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 4.4)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Non comuni: Rash, prurito
Rare: orticaria
Molto rare: edema angioneurotico, reazioni di fotosensibilità
Non note: 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
Rare: disturbi a carico dei tendini (vedere paragrafo 4.4), compresa tendinite (es. tendine di Achille), artralgia, mialgia
Molto rare: rottura del tendine (vedere paragrafo 4.4). 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 note: Rabdomiolisi

Patologie renali ed urinarie
Non comuni: aumento della creatinina ematica
Molto rare: insufficienza renale acuta (ad esempio dovuta a nefrite interstiziale)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comuni: arrossamento nel sito dell'iniezione
Non comuni: Astenia
Molto rare: Piressia
Non note: Dolore (incluso mal di schiena, dolore toracico e alle estremità)

Altri effetti indesiderati associati con la somministrazione di fluorochinolonici includono:

• sintomi extrapiramidali ed altri disturbi della coordinazione muscolare,
• vasculite allergica,
• attacchi di porfiria in pazienti con porfiria.

4.9 Sovradosaggio

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 Levofloxacina ratiopharm 500 compresse rivestite con film sono quelli a livello del sistema nervoso centrale quali: confusione, capogiri, compromissione della coscienza, attacchi convulsivi, prolungamento dell'intervallo QT.

In caso di sovradosaggio, si deve praticare il trattamento sintomatico. Deve essere effettuato un monitoraggio elettrocardiografico (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: Anti-infettivi per uso sistemico – Antibatterici per uso sistemico – Antibatterici Chinolonici, - Fluorochinoloni

Codice ATC: J01MA12

La Levofloxacina è un antibatterico di sintesi appartenente alla classe dei fluorochinolonici 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 (Cmax) 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 fluorochinolonici. 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:

Breakpoint clinici, espresso in MIC, per levofloxacina, raccomandati dall'EUCAST (2009-04-07):

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. pneumoniae1	≤ 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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

[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 breakpoint 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 breakpoint 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).

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

Patogeno	Sensibile	Resistente
Enterobatteriaceae	≤ 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[2]	≤ 2 µg/mL ≥ 17 mm	
Streptococcus pneumoniae	≤ 2 µg/mL ≥ 17 mm	≥ 8 µg/mL ≤ 13 mm
Beta-hemolytic Streptococcus	≤ 2 µg/mL ≥ 17 mm	≥ 8 µg/mL ≤ 13 mm

[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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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
Clostridium perfringens
Peptostreptococcus

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

SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUO' ESSERE UN PROBLEMA

Batteri Aerobi Gram-positivi
*Enterococcus faecalis**
Staphylococcus aureus meticillino-resistente+
Staphylococcus haemolyticus meticillino-resistente
Staphylococcus coagulase spp

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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
+ Più di 50% della resistenza

Altre informazioni

Le infezioni nosocomiali dovute a *P. aeruginosa* possono richiedere una terapia in combinazione.

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 Epiteli di Rivestimento (ELF)
Le massime concentrazioni di levofloxacina nella mucosa bronchiale e nei liquidi degli epiteli 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 nelle vescicole
Il massimo della concentrazione di levofloxacina (circa 4 e 6,7 µg/ml) nel liquido delle bolle 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 Cerebrospinale
La levofloxacina presenta una scarsa penetrazione nel liquido cerebrospinale.

Penetrazione nel tessuto prostatico
Dopo somministrazione orale di levofloxacina 500 mg una volta al giorno per tre giorni, la concentrazione media nel tessuto prostatico è di 8,7 µg/g, 8,2 µg/g e 2,0 µg/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 levofloxacina 150, 300 o 500 mg sono rispettivamente di 44 mg/l , 91 mg/l e 200 mg/l.

Biotrasformazione

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La levofloxacina viene metabolizzata in una piccola parte nel metabolita desmetil-levofloxacina e levofloxacina N-ossido. Questi metaboliti si ritrovano pari ad un valore < 5% della dose escreta nelle urine. La levofloxacina è stabile dal punto di vista stereochimico e non è soggetta ad inversione chirale.

Eliminazione
In seguito a somministrazione orale o endovenosa, la levofloxacina viene eliminata dal plasma lentamente ($t^{1/2}$: 6 - 8 h). 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
Levofloxacina mostra una farmacocinetica lineare entro un range da 50 a 600 mg.

Soggetti con insufficienza renale
La farmacocinetica della levofloxacina 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

Pazienti anziani
Non sono presenti differenze significative nella cinetica della levofloxacina tra soggetti giovani e anziani eccetto quelle associate con variazioni nella clearance della creatinina.

Differenza tra i sessi
Analisi separate fra soggetti di sesso maschile e femminile hanno messo in evidenza delle piccole e marginali differenze nella farmacocinetica di levofloxacina. Non ci sono evidenze circa la rilevanza clinica di tali differenze.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta
La dose letale media (DL_{50}) ottenuta nel topo e nel ratto dopo somministrazione per via orale di levofloxacina 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 1 e 6 mesi per somministrazione orale (gavage) sono stati condotti nel ratto e nella scimmia. Le dosi erano di 50, 200, 800 mg/kg/die e 20, 80, 320 mg/kg/die per la durata di 1 mese e 6 mesi nel ratto e di 10, 30, 100 mg/kg/die e 10, 25, 62,5 mg/kg/die per la durata di 1 mese e 6 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 leggeri effetti relativi alla riduzione di consumo del cibo ed a modeste alterazioni dei parametri ematologici e biochimici. In questi studi il NOEL (No Observed Adverse Effect Level) è stato calcolato pari a 200 mg/kg/die e 20 mg/kg/die somministrati rispettivamente dopo 1 mese e 6 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 6 mesi. Il NOEL è stato calcolato pari a 30 mg/kg/die e di 62,5 mg/kg/die rispettivamente dopo 1 mese e 6 mesi di terapia.

Negli studi a 6 mesi nel ratto e nella scimmia, il NOEL è stato calcolato pari a 20 e 62,5 mg/kg/die, rispettivamente.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Genotossicità

La levofloxacina 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 solo a dosi molto elevate. La levofloxacina non mostra potenziale attività genotossica nei test di fotomutagenesi mentre riduce lo sviluppo dei tumori nei test di fotocancerogenesi.

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

Tossicità alla cartilagine
Come per gli altri fluorochinolonici, la levofloxacina ha evidenziato alcuni effetti sulle cartilagini (bolle e cavità) nei ratti e nei cani soprattutto nell'animale giovane.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Eccipienti

Nucleo della compressa:
Crospovidone (tipo A)
Ipromellosa
Cellulosa, microcristallina
Sodio stearil fumarato

Rivestimento:
Ipromellosa
Titanio diossido (E 171)
Talco
Macrogol 8000
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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nessuna precauzione particolare.

6.5. Natura e contenuto della confezione
Blister di alluminio/PVC
Confezioni da: 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 16, 28, 30, 50 e 200 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per la manipolazione e lo smaltimento

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

Come per tutti il medicinale non utilizzato ed i rifiuti da esso derivati devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH Graf Arco Strasse, 3 89079 Ulm Germania

8. NUMERO(I) DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 1 COMPRESSA IN BLISTER PVC/AL AIC 040070118/M
"500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL AIC 040070120/M
"500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL AIC 040070132/M
"500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 5 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL AIC 040070144/M
"500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL AIC 040070157/M
"500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL AIC040070169/M
"500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL AIC 040070171/M
"500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 16 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL AIC 040070183/M
"500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL AIC 040070195/M
"500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL AIC 040070207/M
"500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL AIC 040070219/M
"500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 200 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL AIC 040070221/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Determinazione AIFA n 2248_2011 del 28 apr 2011- GU 112 del 16_05_2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Novembre 2012

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco