

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Findatur 250 mg compresse rivestite con film

Findatur 500 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film di Findatur contiene 250 mg di levofloxacin, pari a 256,23 mg di levofloxacin emiidrata.

Ogni compressa rivestita con film di Findatur contiene 500 mg di levofloxacin, pari a 512,46 mg di levofloxacin emiidrata.

Eccipiente: Ciascuna compressa rivestita con film da 250 mg contiene 3,84 mg di lattosio monoidrato.

Eccipiente: Ciascuna compressa rivestita con film da 500 mg contiene 7,68 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Findatur 250 mg compresse rivestite con film

Comprese di colore rosa, biconvesse, con linea di divisione su un lato e scritta "L" impressa sull'altro lato, lunghe circa 13 mm e larghe 6 mm.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Findatur 500 mg compresse rivestite con film

Comprese di colore rosa, biconvesse, con linea di divisione su un lato e scritta "L" impressa sull'altro lato, lunghe circa 16 mm e larghe 8 mm.

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, Findatur compresse è indicato nel trattamento delle infezioni riportate di seguito, quando queste sono dovute a microrganismi sensibili alla levofloxacin:

- Sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata in riferimento alle linee guida nazionali e/o locali sul trattamento delle infezioni delle vie respiratorie). Nella sinusite batterica acuta, Findatur deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato.
- Esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva, inclusa la bronchite. (adeguatamente diagnosticata in riferimento alle linee guida nazionali e/o locali sul trattamento delle infezioni delle vie respiratorie). Nella esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva, inclusa la bronchite, Findatur deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato.
- Polmoniti acquisite in comunità (quando non si ritiene appropriato somministrare antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di questa infezione).
- Cistite non complicata. Nella cistite non complicata, Findatur deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato.

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

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

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Findatur compresse 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.

##### Durata del trattamento

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

##### Metodo di somministrazione

Le compresse di Findatur devono essere deglutite intere con sufficiente liquido. Possono essere spezzate lungo la linea di frattura per adattare il dosaggio. Possono essere ingerite durante o lontano dai pasti. Le compresse di Findatur devono essere assunte almeno due ore prima o dopo la somministrazione di sali di ferro, antiacidi e sucralfato, al fine di evitare una riduzione dell'assorbimento (vedere paragrafo 4.5).

Sono raccomandate le seguenti dosi di Findatur:

##### Dosaggio nei pazienti con funzionalità renale normale

(Clearance della creatinina > 50 ml/min)

<b>Indicazioni</b>	<b>Dose giornaliera</b> (in relazione alla gravità dell'infezione)	<b>Durata del trattamento</b>
Sinusite batterica acuta	500 mg una volta al giorno	10 - 14 giorni
Esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva, inclusa la bronchite	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
Cistite non complicata	250 mg una volta al giorno	3 giorni
Pielonefrite acuta e infezioni complicate delle vie urinarie	250 mg una volta al giorno	7 - 10 giorni
Prostatite batterica cronica	500 mg una volta al giorno	28 giorni
Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli	250 mg una volta al giorno o 500 mg una o due volte al giorno	7 - 14 giorni

##### Dosaggio nei pazienti con funzionalità renale compromessa

(Clearance della creatinina ≤ 50 ml/min)

	<b>Dosi</b>		
	<b>250 mg / 24 h</b>	<b>500 mg / 24 h</b>	<b>500 mg / 12 h</b>
<b>Clearance della creatinina</b>	prima dose: 250 mg	prima dose: 500 mg	prima dose: 500 mg
50-20 ml/min	dosi successive: 125 mg / 24 h	dosi successive: 250 mg / 24 h	dosi successive: 250 mg / 12 h
19-10 ml/min	dosi successive: 125 mg / 48 h	dosi successive: 125 mg / 24 h	dosi successive: 125 mg / 12 h
<10 ml/min (incluse emodialisi e CAPD) <sup>1</sup>	dosi successive: 125 mg / 48 h	dosi successive: 125 mg / 24 h	dosi successive: 125 mg / 24 h

<sup>1</sup> Non sono richieste dosi aggiuntive dopo emodialisi o dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD).

#### Pazienti con funzionalità epatica compromessa

Non sono stati condotti studi clinici su pazienti con funzionalità epatica compromessa. Non è in ogni caso 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 Prolungamento dell'intervallo QT).

#### Bambini e adolescenti

Findatur è controindicata nei bambini o adolescenti nel periodo della crescita (vedere paragrafo 4.3).

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità alla levofloxacina o ad altri chinolonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Epilessia.
- Pazienti con anamnesi di affezioni tendinee correlate alla somministrazione di fluorochinoloni.
- Bambini o adolescenti nel periodo della crescita.
- Gravidanza.
- Donne che allattano al seno.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

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

Studi epidemiologici riferiscono un rischio accresciuto di aneurisma e dissezione dell'aorta, in particolare nei pazienti anziani, nonché di rigurgito aortico e mitralico dopo l'assunzione di fluorochinoloni. Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole

cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8).

Pertanto, i fluorochinoloni devono essere usati soltanto dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche in soggetti con storia familiare positiva di aneurisma o malattia congenita delle valvole cardiache, o in pazienti con diagnosi pregressa di aneurisma e/o dissezione dell'aorta o malattia delle valvole cardiache, o in presenza di altri fattori di rischio o condizioni predisponenti:

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

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

In caso di comparsa improvvisa di dolore addominale, toracico o dorsale/lombare, si deve consigliare ai pazienti di consultare immediatamente il medico del pronto soccorso.

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

La levofloxacina può non essere ottimale in caso di polmonite pneumococcica, soprattutto nei casi più gravi.

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

#### Staphylococcus aureus resistente alla meticillina (MRSA)

È molto probabile che *S. aureus* resistente alla meticillina (MRSA) dimostri una resistenza crociata ai fluorochinoloni, incluso levofloxacina. Pertanto levofloxacina non è raccomandato per il trattamento di infezioni note o sospette da MRSA a meno che i risultati di laboratorio non abbiano confermato la sensibilità dell'organismo a levofloxacina (e gli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento delle infezioni da MRSA siano considerati non appropriati).

Si può usare levofloxacina nel trattamento della sinusite batterica acuta e nella esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva, inclusa la bronchite se queste infezioni sono state adeguatamente diagnosticate.

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

#### Tendinite e rottura del tendine

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

trapianto di organi solidi e in quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi. Pertanto, l'uso concomitante di corticosteroidi deve essere evitato. Nei pazienti anziani la dose giornaliera deve essere aggiustata in base alla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2).

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

#### Malattia associata a *Clostridium difficile*

La diarrea, in particolare se grave, persistente e/o con presenza di sangue, durante o dopo il trattamento con levofloxacina (anche diverse settimane dopo il trattamento), può essere sintomatica di malattia associata a *Clostridium difficile*, la cui forma più grave è la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.8). E' pertanto importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che sviluppino diarrea grave durante o dopo il trattamento con levofloxacina. Se si sospetta una colite pseudomembranosa, il trattamento con levofloxacina deve essere immediatamente sospeso e devono essere adottate tempestivamente misure di supporto e una terapia specifica (ad esempio vancomicina orale). In questa situazione clinica sono controindicati i prodotti che inibiscono la peristalsi.

#### Pazienti predisposti a crisi convulsive

La levofloxacina è controindicata nei pazienti con anamnesi di epilessia e, come altri chinoloni, deve essere somministrata con estrema cautela nei pazienti predisposti a crisi convulsive, come i soggetti con lesioni pregresse del sistema nervoso centrale, trattamento concomitante con fenbufen e farmaci antinfiammatori non steroidei simili o con farmaci che riducono la soglia convulsiva cerebrale, quali la teofillina (vedere paragrafo 4.5). In caso di crisi convulsive, il trattamento con levofloxacina deve essere sospeso.

#### Pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

I pazienti con difetti latenti o accertati dell'attività della glucosio-6-fosfato deidrogenasi possono essere predisposti a reazioni emolitiche quando vengono trattati con antibatterici della classe dei chinoloni e per tale ragione la levofloxacina deve essere usata con cautela e deve essere monitorato il potenziale verificarsi di emolisi.

#### Pazienti con funzionalità renale alterata

Poiché la levofloxacina viene escreta principalmente per via renale, la dose di levofloxacina deve essere corretta nei pazienti con funzionalità renale alterata (vedere paragrafo 4.2).

#### Reazioni di ipersensibilità

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

#### Reazioni avverse cutanee gravi

Con levofloxacina sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCARs) che includono necrolisi epidermica tossica (TEN: nota anche come sindrome di Lyell), sindrome di Steven Johnson (SJS) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che potrebbero essere pericolose per la vita o fatali (vedere paragrafo 4.8). Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere avvisati dei

segni e dei sintomi di SCAR e devono essere attentamente monitorati. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, levofloxacin deve essere interrotta immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Se il paziente con l'uso di levofloxacin ha sviluppato una SCAR come SJS, TEN o DRESS, il trattamento con levofloxacin nel paziente non deve essere ripreso in qualsiasi momento.

### Disglicemia

Come con tutti i chinolonici, sono stati segnalati disturbi della glicemia, inclusa sia ipoglicemia che

iperglicemia, solitamente in pazienti diabetici che sono in trattamento concomitante con ipoglicemizzanti orali (ad esempio glibenclamide) o con insulina. Sono stati riportati casi di coma ipoglicemico. Si raccomanda di monitorare attentamente la glicemia nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.8).

### Prevenzione della fotosensibilizzazione

Sebbene i fenomeni di fotosensibilizzazione siano molto rari con la levofloxacin, si raccomanda di non esporsi inutilmente alla luce solare intensa o a raggi UV artificiali (ad esempio lampada solare, solarium) durante il trattamento e per 48 ore dopo la fine del trattamento al fine di evitare l'insorgenza di fotosensibilizzazione.

### Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

In considerazione del possibile aumento dei valori dei test di coagulazione (tempo di protrombina/INR) e/o di sanguinamento nei pazienti trattati con levofloxacin in associazione a un antagonista della vitamina K (ad esempio warfarin), occorre monitorare i test di coagulazione quando questi farmaci vengono somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 4.5).

### Reazioni psicotiche

Sono stati riportati casi di reazioni psicotiche nei pazienti trattati con chinoloni, compresa la levofloxacin. Molto raramente si è osservata progressione verso ideazioni suicidarie e comportamento autolesionistico, talvolta dopo una sola dose di levofloxacin (vedere paragrafo 4.8). Qualora il paziente sviluppi queste reazioni, il trattamento con levofloxacin deve essere sospeso e devono essere istituite misure adeguate. Si raccomanda di prestare cautela quando la levofloxacin viene somministrata a pazienti psicotici o a pazienti con anamnesi di malattia psichiatrica.

### Patologie cardiache

Si deve usare cautela quando si usano fluorochinoloni, inclusa la levofloxacin, 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 esempio 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)
- (Vedere ai paragrafi 4.2 *Anziani*, 4.5, 4.8 e 4.9).

### Neuropatia periferica

Casi di polineuropatia sensoriale o sensitivo-motoria con conseguente parestesia, ipoestesia, disestesia o debolezza sono stati segnalati in pazienti trattati con chinoloni e fluorochinoloni. I pazienti in trattamento con levofloxacin devono essere avvisati di informare il medico prima di proseguire il trattamento qualora si manifestino sintomi di neuropatia quali dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento o debolezza, in modo da evitare l'insorgenza di una condizione potenzialmente irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

### Patologie epatobiliari

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.

### *Esacerbazione della miastenia gravis*

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

### Patologie della vista

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

### *Superinfezione*

L'uso di levofloxacina, specie se prolungato, può risultare nella crescita di organismi non sensibili. Qualora durante la terapia si verificasse superinfezione, devono essere adottate misure appropriate.

### *Interferenza con le analisi di laboratorio*

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.

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

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

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

Findatur contiene lattosio monoidrato e non deve essere somministrato ai pazienti che presentano rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp lattasi o un malassorbimento di glucosio-galattosio.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### *Effetto di altri prodotti medicinali sulla levofloxacina*

### Sali di ferro, antiacidi contenenti magnesio o alluminio

L'assorbimento di levofloxacina risulta significativamente ridotto quando Findatur compresse, viene somministrato in concomitanza con sali di ferro, sali di zinco, antiacidi contenenti magnesio o alluminio o didanosina (*solo formulazioni di didanosina contenenti tamponi di alluminio o magnesio*).

La somministrazione concomitante di fluorochinoloni con multi-vitaminici contenenti zinco sembra ridurre il loro assorbimento orale. Si raccomanda, pertanto, che preparazioni contenenti cationi bivalenti o trivalenti, come i sali di ferro, i sali di zinco o gli antiacidi contenenti magnesio o alluminio, o didanosina (*solo formulazioni di didanosina contenenti tamponi di alluminio o magnesio*) non vengano assunte nelle 2 ore prima o dopo l'assunzione di Findatur compresse (vedere paragrafo 4.2). I sali di calcio hanno un effetto minimo sull'assorbimento orale di levofloxacina.

#### Sucralfato

Il sucralfato riduce significativamente la biodisponibilità di levofloxacina, pertanto in caso di terapia concomitante si raccomanda di somministrare il sucralfato 2 ore dopo la somministrazione delle compresse di Findatur.

#### Teofillina, fenbufen o antiinfiammatori non steroidei simili

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

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

#### Probenecid e cimetidina

Probenecid e cimetidina hanno dimostrato un effetto statisticamente significativo sulla eliminazione di levofloxacina.

La clearance renale della levofloxacina è risultata ridotta del 24% con cimetidina e del 34% con probenecid. Questo avviene perché entrambi i farmaci sono capaci di bloccare l'escrezione di levofloxacina a livello dei tubuli renali. Tuttavia, è improbabile che alle dosi utilizzate nello studio clinico, le differenze statisticamente significative a livello cinetico abbiano rilevanza clinica.

Specialmente nei pazienti con insufficienza renale si richiede particolare cautela in caso di contemporanea somministrazione di levofloxacina e farmaci che possono modificare l'escrezione renale come probenecid e cimetidina.

#### Altre informazioni rilevanti

Studi di farmacologia clinica sono stati condotti al fine di conoscere le possibili interazioni farmacocinetiche tra levofloxacina ed i farmaci più comunemente prescritti. La farmacocinetica di levofloxacina non porta ad alcuna modifica di rilevanza clinica quando viene somministrata insieme ai seguenti farmaci: calcio carbonato, digossina, glibenclamide, ranitidina.

#### *Effetto della levofloxacina su altri prodotti medicinali*

#### Ciclosporina

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

#### Antagonisti della vitamina K

Nei pazienti trattati con levofloxacina in associazione a un antagonista della vitamina K (ad es. warfarin), si sono osservati aumenti dei valori dei test di coagulazione (tempo di protrombina/INR) e/o di sanguinamento, anche gravi. Per questa ragione, occorre



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 antiaritmici 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, Findatur compresse può essere somministrato indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### *Gravidanza*

Vi sono dati limitati sull'uso di levofloxacina in donne in gravidanza. Gli studi di riproduzione sull'animale non hanno evidenziato effetti diretti o indiretti pericolosi di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Tuttavia, in assenza di dati nell'uomo ed a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinoloni alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita, levofloxacina non deve essere impiegata in donne in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

#### *Allattamento*

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

#### *Fertilità*

Levofloxacina non ha causato diminuzione della fertilità o dei risultati riproduttivi nei ratti.

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

Findatur influenza in modo lieve o moderato la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Alcuni effetti indesiderati (ad esempio capogiri, vertigini, sonnolenza, turbe visive) possono alterare la capacità di concentrazione e di reazione con conseguente rischio in situazioni dove tali capacità sono indispensabili (durante la guida di automobili o 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.

Le reazioni avverse sono riportate secondo la seguente classificazione per sistemi e organi MedDRA.

Sono stati utilizzati i seguenti valori di frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune (da <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (da <math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raro (da <math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>		Infezione micotica inclusa infezione da Candida. Patogeni resistenti.		
<b>Patologie del Sistema emolinfopoietico</b>		Leucopenia , Eosinofilia.	Trombocitopenia, Neutropenia.	Pancitopenia Agranulocitosi Anemia emolitica
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Angioedema Ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Shock anafilattico <sup>a</sup> Shock anafilattoide <sup>a</sup> (vedere paragrafo 4.4)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Anoressia	Ipoglicemia, particolarmente nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4).	Iperglicemia Coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4)
<b>Disturbi psichiatrici*</b>	Insonnia	Ansia Stato confusionale e Nervosismo	Reazioni psicotiche (con ad es. allucinazione, paranoia) Depressione Agitazione Sogni anormali Incubi	Disordini psicotici, con comportamenti autolesivi compresi ideazione suicidaria o tentativo di suicidio (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie del sistema nervoso*</b>	Cefalea Capogiri	Sonnolenza Tremore Disgeusia	Convulsioni (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) Parestesia	Neuropatia periferica sensoriale (vedere paragrafo 4.4) Neuropatia periferica sensomotora (vedere paragrafo 4.4) Parosmia inclusa anosmia Discinesia

				Disordini extrapiramidali Ageusia Sincope Ipertensione intracranica benigna
<b>Patologie dell'occhio*</b>			Disturbi visivi come visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)	Perdita temporanea della vista (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto*</b>		Vertigini	Tinnito	Perdita dell'udito Riduzione dell'udito
<b>Patologie cardiache**</b>			Tachicardia, Palpitazioni	Tachicardia ventricolare che può portare ad arresto cardiaco Aritmia ventricolare e torsioni di punta (riportate soprattutto in pazienti con fattori di rischio per un prolungamento dell'intervallo QT), elettrocardiogramma con prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)
<b>Patologie vascolari**</b>	(solo con la forma i.v.) Flebite		Ipotensione	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Dispnea		Broncospasmo Polmonite allergica
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea Vomito Nausea	Dolore addominale Dispepsia Flatulenza Stipsi		Diarrea emorragica che in casi molto rari può essere segnale di una enterocolite inclusa la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo

				4.4) Pancreatite
<b>Patologie epatobiliari</b>	Aumento degli enzimi epatici (ALT - AST, fosfatasi alcalina, gamma- GGT)	Aumenti della bilirubina ematica		Ittero e gravi lesioni epatiche, inclusi casi di insufficienza epatica acuta letale, essenzialmente in pazienti con gravi patologie preesistenti (vedere paragrafo 4.4). Epatite
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo<sup>b</sup></b>		Rash Prurito Orticaria Iperidrosi	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4), eruzione fissa da farmaco	Necrosi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson Eritema multiforme Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4) Vasculite leucocitoclastica Stomatite
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*</b>		Artralgia Mialgia	Disturbi a carico dei tendini (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) compresa tendinite (es. Tendine di Achille) Indebolimento muscolare che può risultare di particolare rilevanza in soggetti affetti da miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	Rabdomiolisi Rottura del tendine (es. Tendine di Achille) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) Rottura dei legamenti Rottura muscolare Artrite
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Aumento della creatinemia	Insufficienza renale acuta (ad esempio dovuta a nefrite interstiziale)	
<b>Patologie</b>	<i>Solo con la</i>	Astenia	Piressia	Dolore (incluso mal

<b>sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*</b>	<i>forma i.v.:</i> reazione nel sito di somministrazione (dolore, arrossamento)			di schiena, dolore toracico e alle estremità
<b>Patologie endocrine</b>			Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)	

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

<sup>a</sup> Le reazioni anafilattiche e anafilattoidi possono qualche volta manifestarsi anche dopo la prima dose

<sup>b</sup> Le reazioni muco-cutanee possono qualche volta verificarsi anche dopo la prima dose

\*\*Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.4).

Altri effetti indesiderati che sono stati associati alla somministrazione di fluorochinoloni includono:

- attacchi di porfiria in pazienti con porfiria

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### 4.9 Sovradosaggio

In accordo con gli studi di tossicità sull'animale o gli studi di farmacologia clinica condotti con dosi sovraterapeutiche, i sintomi più importanti che si manifestano dopo un episodio acuto di sovradosaggio con levofloxacina sono quelli a livello del Sistema Nervoso Centrale: come confusione, capogiri, perdita della coscienza, crisi convulsive, aumenti dell'intervallo QT come anche reazioni gastro intestinali, quali nausea ed erosioni della mucosa.

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

In caso di sovradosaggio, deve essere adottato un trattamento sintomatico e deve essere istituito un monitoraggio elettrocardiografico a causa della possibilità di prolungamento dell'intervallo QT. Gli antiacidi possono essere impiegati per la protezione della mucosa gastrica. L'emodialisi, inclusa la dialisi peritoneale e CAPD, non sono efficaci nel rimuovere la levofloxacina. Non sono noti antidoti specifici.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici chinolonici, fluorochinoloni, Codice ATC: J01MA12.

La levofloxacinina è un antibatterico sintetico ad ampio spettro appartenente alla classe dei fluorochinoloni ed è l'enantiomero levogiro del racemo di ofloxacinina.

#### Meccanismo d'azione

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

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

#### Meccanismo di resistenza

Il meccanismo di resistenza è generalmente causato da una mutazione *gyr-A*. *In vitro* c'è cross-resistenza tra levofloxacinina ed altri fluorochinoloni.

Per il particolare meccanismo di azione non c'è generalmente cross-resistenza tra levofloxacinina e altri antibatterici.

#### Breakpoint

Nella seguente tabella per i test MIC (mg/l) sono riportati i breakpoint di concentrazione minima inibente (MIC) di EUCAST per la levofloxacinina, in cui gli organismi sensibili sono divisi da quelli mediamente sensibili e gli organismi mediamente sensibili sono divisi da quelli resistenti.

#### *Breakpoint clinici di MIC EUCAST per la levofloxacinina (2009-04-07):*

Agente patogeno	Sensibile	Resistente
Enterobacteriaceae	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>S. pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤2 mg/L	>2 mg/L
<i>Streptococcus</i> A,B,C,G	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <sup>2</sup>	≤1 mg/L	>1 mg/L
Breakpoint non correlati a una specie <sup>3</sup>	≤1 mg/L	>2 mg/L

<sup>1</sup> Il breakpoint S/I è stato aumentato da 1,0 a 2,0 per evitare di dividere la distribuzione di MIC wild type. I breakpoint sono relativi alla terapia a dose elevata.

<sup>2</sup> I ceppi con valori di MIC superiori ai breakpoint S/I sono molto rari o non sono stati ancora segnalati. I test di identificazione e di sensibilità antimicrobica condotti su tale isolato devono essere ripetuti e, se il risultato è confermato, l'isolato deve essere inviato a un laboratorio di riferimento.

<sup>3</sup> I breakpoint non correlati a una specie sono stati determinati principalmente sulla base dei dati di farmacocinetica/farmacodinamica e sono indipendenti dalle distribuzioni di MIC di specie specifiche. Sono utilizzati solo per le specie a cui non è stato attribuito un breakpoint specie-specifico e non devono essere utilizzati per le specie per le quali il test di sensibilità non è raccomandato o per

le quali non vi sia evidenza sufficiente a sostenere che la specie in questione sia un bersaglio valido (*Enterococcus*, *Neisseria*, anaerobi Gram-negativi)

I breakpoint di MIC per la levofloxacina del CLSI (Istituto per gli standard clinici e di laboratorio, già NCCLS), che distinguono gli organismi sensibili da quelli mediamente sensibili e gli organismi mediamente sensibili da quelli resistenti, sono riportati nella seguente tabella per i test MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) o i test di diffusione su disco [diametro della zona (mm)] utilizzando un disco da 5  $\mu\text{g}$  con levofloxacina].

*Breakpoint di MIC e diffusione su disco raccomandati dal CLSI per la levofloxacina (M100-S17, 2007):*

Agente patogeno	Sensibile	Resistente
Enterobacteriaceae	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
Non Enterobacteriaceae	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>Acinetobacter spp.</i>	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 1 \mu\text{g/mL}$ $\geq 19 \text{ mm}$	$\geq 4 \mu\text{g/mL}$ $\leq 15 \text{ mm}$
<i>Enterococcus spp.</i>	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>H.influenzae</i> <i>M.catarrhalis</i> <sup>1</sup>	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>Beta-haemolytic Streptococcus</i>	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$

<sup>1</sup> L'assenza o l'occorrenza rara di ceppi resistenti impedisce di definire categorie di risultato diverse da "sensibile". Per i ceppi che generano risultati indicativi di una categoria "non sensibile", l'identificazione dell'organismo e i risultati del test di sensibilità antimicrobica devono essere confermati da un laboratorio di riferimento utilizzando il metodo di diluizione di riferimento del CLSI.

### Spettro antibatterico

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

Se necessario, occorre richiedere la consulenza di un esperto quando la prevalenza locale di resistenza sia tale da mettere in dubbio l'utilità del farmaco in almeno alcuni tipi di infezione.

### **Specie comunemente sensibili**

#### Aerobi Gram-positivi

*Staphylococcus aureus*\* meticillino-sensibile

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococchi, gruppo C e G*

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*\*  
*Streptococcus pyogenes*\*

Aerobi Gram-negativi

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

Anaerobi

*Peptostreptococcus*

Altri

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

**Specie per le quali la resistenza acquisita può rappresentare un problema**

Aerobi Gram-positivi

*Enterococcus faecalis*\*  
*Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina  
*Staphylococcus coagulase spp*

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*\*

Anaerobi

*Bacteroides fragilis*  
*Bacteroides ovatus*\$  
*Bacteroides thetaiotamicron*\$  
*Bacteroides vulgatus*\$  
*Clostridium difficile*\$



\* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.

§ sensibilità intermedia naturale.

### Altre informazioni

Le infezioni nosocomiali dovute a *Pseudomonas aeruginosa* possono richiedere una terapia di associazione.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Somministrata per via orale, levofloxacinina è rapidamente e quasi completamente assorbita con una concentrazione al picco plasmatico che si ottiene in 1 ora. La biodisponibilità assoluta è praticamente pari al 100%.

Il cibo non influenza l'assorbimento della levofloxacinina.

### Distribuzione

Il legame proteico 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, si è riscontrato dopo somministrazione di 500 mg due volte al giorno. Lo steady-state viene raggiunto in circa 3 giorni.

### Penetrazione nei tessuti e nei liquidi dell'organismo:

#### *Penetrazione nella mucosa bronchiale e nei liquidi degli epitelii di rivestimento (ELF)*

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

#### *Penetrazione nel tessuto polmonare*

La concentrazione massima di levofloxacinina dopo 500 mg per via orale nel tessuto polmonare risulta di circa 11,3 µg/g e viene raggiunta in 4-6 ore dalla somministrazione. La concentrazione nei polmoni è superiore in modo consistente rispetto a quella plasmatica.

#### *Penetrazione nel liquido delle bolle*

Il massimo della concentrazione (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 cerebro-spinale*

La levofloxacinina presenta una insufficiente penetrazione nel liquido cerebro-spinale.

#### *Penetrazione nel tessuto prostatico*

Dopo somministrazione orale di levofloxacinina 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 di levofloxacinina 150, 300 o 500 mg sono rispettivamente di 44 mg/l, 91 mg/l e 200 mg/l.

### Biotrasformazione

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

#### Eliminazione

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

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

Poichè non esistono differenze farmacocinetiche in seguito a somministrazione orale o intravenosa, ciò suggerisce che le vie di somministrazione possano essere intercambiabili.

#### Linearità

Levofloxacin mostra una farmacocinetica lineare entro un range da 50 a 600 mg.

#### Soggetti con insufficienza renale

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

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

#### Soggetti anziani

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

#### Differenza tra i sessi

Analisi separate tra soggetti di sesso maschile e femminile hanno messo in evidenza delle differenze da piccole a marginali nella farmacocinetica della levofloxacin. Non ci sono evidenze circa la rilevanza clinica di tali differenze.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicità acuta

La dose letale mediana ( $DL_{50}$ ) ottenuta nel topo e nel ratto dopo somministrazione di levofloxacin è risultata compresa tra 1500 e 2000 mg/kg.

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

#### Tossicità ripetuta

Studi della durata di uno e sei mesi per somministrazione orale 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 un mese e sei mesi nel ratto e di 10, 30, 100 mg/kg/die e 10, 25, 62,5 mg/kg/die per la durata di un mese e di sei mesi nella scimmia.

Reazioni al trattamento di grado leggero sono state osservate nel ratto principalmente alle dosi di 200 mg/kg/die ed oltre ed erano relative 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 somministrate rispettivamente per la durata di un mese e di sei mesi.

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

Nessun segno di tossicità è stato evidenziato negli studi a sei mesi. 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 sei mesi nel ratto e nella scimmia, il NOEL è stato calcolato pari a 20 e 62,5 mg/kg/die, rispettivamente.

#### Tossicità riproduttiva

Levofloxacinina non ha manifestato effetti sulla fertilità o sulla riproduzione nel ratto a dosi fino a 360 mg/kg/die somministrate per via orale o a dosi fino a 100 µg/kg/die somministrate per via intravenosa.

Levofloxacinina non è risultata teratogena nel ratto fino a dosi orali di 810 mg/kg/die o fino a dosi per via intravenosa 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 intravenosa fino a dosi di 25 mg/kg/die.

Levofloxacinina non ha effetti sulla fertilità ed il ritardo sulla maturazione dei feti è stato evidenziato come risultato di tossicità a carico delle madri.

#### Genotossicità

Levofloxacinina non ha indotto mutazioni sulle cellule batteriche o di mammiferi; sono state osservate *in vitro* sulle cellule di polmone di criceto cinese a dosi di 100 mg/ml ed oltre, in assenza di attivazione metabolica, aberrazioni cromosomiche.

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

#### Fototossicità

Studi sul topo dopo somministrazione orale o intravenosa hanno evidenziato una attività fototossica solo a dosi molto elevate.

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

#### Potenziale carcinogeno

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

#### Tossicità alla cartilagine

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Sodio stearilfumarato,

Crospovidone,

Silice colloidale anidra,

Copovidone,

Cellulosa microcristallina silicizzata (98% di cellulosa microcristallina e 2% di silice colloidale)

Rivestimento compressa:

Rosa Opadry II (Lattosio monoidrato, ipromellosa 15 cP, titanio biossido (E171), triacetina, ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172).

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister Al/PVC:

Confezioni: 5 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

Il prodotto inutilizzato o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità con le normative locali.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Genetic S.p.A

Via G. Della Monica, 26 - 84083 Castel San Giorgio (SA)

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

AIC n. 040598017 "250 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister AL/PVC

AIC n. 040598029 "500 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister AL/PVC

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

22.06.2011/23.06.2016

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**