

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FALEV 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene levofloxacina emiidrata equivalente a 500 mg di levofloxacina.

Eccipienti:

Ogni compressa contiene l'eccipiente FD&C Giallo 6 giallo tramonto - lacca alluminio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, di colore rosa, oblunga, biconvessa, con una linea di frattura.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

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

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

Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Considerata la bioequivalenza delle formulazioni orale e parenterale, può essere utilizzato lo stesso dosaggio.

Posologia

Sono raccomandate le seguenti dosi di FALEV:

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

Indicazioni	Dosi singole giornaliere (in relazione alla gravità)	Durata del trattamento (in relazione alla gravità)
Sinusite batterica acuta	500 mg una volta al giorno	10-14 giorni
Riacutizzazioni batteriche acute della bronchite cronica	500 mg una volta al giorno	7-10 giorni
Polmoniti acquisite in comunità	500 mg una o due volte al giorno	7-14 giorni
Pielonefrite e	500 mg una volta al giorno	7-10 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie	500 mg una volta al giorno	7-14 giorni
Cistite non complicata	250 mg una volta al giorno	3 giorni
Prostatite batterica cronica	500 mg una volta al giorno	28 giorni
Infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli	500 mg una o due volte al giorno	7-14 giorni
Inalazione di antrace	500 mg una volta al giorno	8 settimane

Popolazioni speciali

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

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

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

Funzionalità epatica compromessa

Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio in quanto levofloxacina 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 “Tendinite e rottura del tendine” e “Prolungamento dell’intervallo QT”).

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Le compresse di FALEV devono essere inghiottite senza masticare con sufficiente liquido. Possono essere divise lungo la linea di frattura per adattare il dosaggio. Si possono assumere le compresse ai pasti o lontano dai pasti. Le compresse di FALEV devono essere assunte almeno due ore prima o dopo la somministrazione di sali di ferro, sali di zinco, antiacidi contenenti magnesio o alluminio o didanosina (solo formulazioni di didanosina contenenti tamponi di alluminio o magnesio), e sucralfato, al fine di evitare una riduzione dell'assorbimento (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

FALEV compresse non deve essere somministrata:

- a pazienti ipersensibili alla levofloxacina o ad altri chinolonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1
- a pazienti epilettici
- a pazienti con anamnesi di affezioni tendinee correlate alla somministrazione di fluorochinoloni
- a bambini o adolescenti nel periodo della crescita
- durante la gravidanza
- alle donne che allattano al seno.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Pertanto i fluorochinoloni devono essere utilizzati unicamente dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche per i pazienti con un'anamnesi familiare positiva per casi di aneurisma, o per i pazienti a cui è stato diagnosticato in precedenza un aneurisma aortico e/o una dissezione dell'aorta, oppure in presenza di altri fattori di rischio o condizioni che predispongono all'aneurisma e alla dissezione dell'aorta (ad esempio sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos vascolare, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, sindrome di Behcet, ipertensione, aterosclerosi nota).

In caso di dolori improvvisi all'addome, al torace o alla schiena, i pazienti devono essere avvisati della necessità di consultare immediatamente un medico al pronto soccorso. È molto probabile che *S. aureus* resistente alla meticillina (MRSA) dimostri una resistenza crociata ai fluorochinoloni, inclusa levofloxacina. Pertanto levofloxacina non è raccomandata per il trattamento di infezioni note o sospette da MRSA a meno che i risultati di laboratorio abbiano confermato la sensibilità dell'organismo a levofloxacina (e gli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento delle infezioni da MRSA siano considerati non appropriati).

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

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

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

Tendinite e rottura del tendine

La tendinite può manifestarsi raramente. Essa coinvolge più frequentemente il tendine di Achille e può portare alla sua rottura. Tendinite e rottura tendinea, a volte bilaterale, possono verificarsi entro 48 ore dall'inizio della terapia con levofloxacina e sono state riportate fino a diversi mesi dopo la fine del trattamento. Il rischio di tendinite e di rotture tendinee è aumentato nei pazienti con più di 60 anni, nei pazienti che ricevono dosi giornaliere di 1000 mg e nei pazienti che utilizzano corticosteroidi.

Nei pazienti anziani la dose giornaliera deve essere aggiustata in base alla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2).

Un monitoraggio attento di questi pazienti è pertanto necessario se viene loro prescritta levofloxacina. Tutti i pazienti devono consultare il loro medico se accusano sintomi di tendinite.

Se si sospetta una tendinite il trattamento con levofloxacina deve essere immediatamente interrotto e devono essere adottate misure specifiche per il tendine colpito (p.e. immobilizzazione) (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Malattia da *Clostridium difficile*

Se si manifesta una diarrea, in particolare se grave, persistente e/o con sanguinamento, durante o dopo la terapia con levofloxacina (anche diverse settimane dopo il trattamento), questa può essere sintomatica della malattia da *Clostridium difficile* (CDAD). La severità della CDAD può variare in un range da lieve a pericolosa per la vita; la forma più grave è la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.8). E' pertanto importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che sviluppano diarrea grave durante o dopo il trattamento con levofloxacina.

In caso di CDAD sospetta o confermata, deve essere interrotta immediatamente la terapia con levofloxacina e devono essere adottate immediate misure terapeutiche. In questo contesto clinico i prodotti che inibiscono la peristalsi sono controindicati.

Pazienti predisposti ad attacchi convulsivi

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

In caso di convulsioni (vedere paragrafo 4.8) il trattamento con levofloxacina deve essere interrotto.

Pazienti con carenza della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi

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

Pazienti con compromissione renale

Poiché levofloxacina viene escreta principalmente per via renale, le dosi di levofloxacina devono essere opportunamente adattate in caso di compromissione renale (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 loro medico o un medico di pronto soccorso, che inizierà appropriate misure di emergenza.

Reazioni bollose severe

Con levofloxacin sono stati riportati casi di reazioni cutanee bollose gravi, quali sindrome di Steven-Johnson o necrolisi epidermica tossica (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere avvertiti di contattare immediatamente il medico se si verificano reazioni cutanee e/o alle mucose, prima di continuare il trattamento.

Disglicemia

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

Prevenzione della fotosensibilizzazione

Durante la terapia con levofloxacin è stata riportata fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda ai pazienti di non esporsi inutilmente alla luce solare intensa o a raggi U.V. artificiali (es. lampada solare, solarium) durante il trattamento e per 48 ore dopo la fine del trattamento al fine di evitare l'insorgenza di fotosensibilizzazione.

Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

A causa di un possibile incremento dei valori dei test di coagulazione (PT/INR) e/o dei sanguinamenti in pazienti trattati con FALEV in associazione con antagonisti della vitamina K (ad esempio 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 levofloxacin, sono state segnalate reazioni psicotiche. Queste, in casi molto rari, sono progredite a pensieri suicidi e comportamenti autolesivi - talvolta dopo soltanto una singola dose di levofloxacin (vedere paragrafo 4.8). Nel caso in cui il paziente sviluppi queste reazioni, si deve interrompere la levofloxacin e si devono istituire misure appropriate. Si raccomanda attenzione nel caso in cui si debba utilizzare levofloxacin nei pazienti psicotici o nei pazienti con precedenti di malattia psichiatrica.

Prolungamento dell'intervallo QT

I fluorochinoloni, inclusa levofloxacin, devono essere somministrati con cautela nei 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)
- 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 levofloxacin, in queste popolazioni (Vedere ai paragrafi 4.2 Anziani, 4.5, 4.8 e 4.9).

Neuropatia periferica

Neuropatia periferica sensoriale o sensomotoria ad insorgenza rapida è stata segnalata in pazienti trattati con fluorochinoloni, inclusa la levofloxacin (vedere paragrafo 4.8). Se il paziente manifesta sintomi di neuropatia, levofloxacin deve essere sospesa al fine di prevenire lo sviluppo di una situazione irreversibile.

Patologie epatobiliari

Con levofloxacin sono stati descritti casi di necrosi epatica fino a insufficienza epatica letale, soprattutto in pazienti con gravi malattie concomitanti, come ad esempio sepsi (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati di sospendere il trattamento e contattare il loro medico se si presentano segni e sintomi di malattia epatica, come anoressia, ittero, urine scure, prurito o addome sensibile.

Esacerbazione della miastenia gravis

I fluorochinoloni, inclusa levofloxacin, hanno attività bloccante neuromuscolare e possono esasperare la debolezza muscolare in pazienti con miastenia gravis.

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

Disturbi della vista

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

Superinfezione

L'uso di levofloxacin, specie se prolungato, può risultare nella crescita di organismi non sensibili. Se si verifica superinfezione in corso di terapia, vanno intraprese le opportune misure.

Interferenza con le analisi di laboratorio

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati condotti solo in adulti.

Effetto di altri medicinali su levofloxacin

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

L'assorbimento di levofloxacin risulta significativamente ridotto quando viene somministrata in concomitanza con sali di ferro, o 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 l'assorbimento orale. Si raccomanda pertanto che preparazioni contenenti cationi bivalenti o trivalenti, come i sali di ferro, 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 compresse di FALEV (vedere paragrafo 4.2). I sali di calcio hanno un effetto minimo sull'assorbimento orale di levofloxacin.

Sucralfato

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

Teofillina, fenbufen o antiinfiammatori non steroidei simili

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

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

Probenecid e cimetidina

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

Specialmente nei pazienti con compromissione renale, si richiede particolare cautela in caso di contemporanea somministrazione di levofloxacin 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 levofloxacin viene somministrata insieme ai seguenti farmaci: carbonato di calcio, digossina, glibenclamide e ranitidina.

Effetto di levofloxacin su altri medicinali

Ciclosporina

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

Antagonisti della vitamina K

Incrementi dei valori dei test di coagulazione (PT/INR) e/o sanguinamenti, che possono essere anche gravi, sono stati segnalati in pazienti trattati con levofloxacin in associazione con antagonisti della vitamina K (p.e. 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 levofloxacin, 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 "Patologie cardiache").

Altre informazioni importanti

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

Altre forme di interazione

Cibo

Poiché non esistono interazioni di particolare rilevanza clinica con il cibo, FALEV compresse può essere somministrata 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 gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Il prodotto è controindicato nelle 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 macchine

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

4.8 Effetti indesiderati

Le informazioni riportate di seguito, sono basate su dati da studi clinici effettuati su più di 8300 pazienti e ad una vasta esperienza di post-marketing.

Le frequenze sono state definite usando la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$),

Comune ($\geq 1/100, < 1/10$),

Non comune ($\geq 1/1000, \leq 1/100$),

Rara ($\geq 1/10.000, \leq 1/1000$),

Molto rara ($\leq 1/10.000$),

Non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Comune ($>1/100, <1/10$)	Non comune ($>1/1.000, <1/100$)	Raro ($>1/10.000, <1/1.000$)	Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili)
---	--	---	--	--

Infezioni ed infestazioni		Infezione micotica inclusa infezione da Candida Patogeni resistenti		
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia Eosinofilia.	Trombocitopenia Neutropenia	Pancitopenia Agranulocitosi Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario			Angioedema Ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Shock anafilattico ^a Shock anafilattoide ^a (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del Metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Ipoglicemia particolarmente nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4)	Iperglicemia Coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Ansia Stato confusionale Nervosismo	Reazioni psicotiche (con ad es. allucinazioni, paranoia) Depressione Agitazione Sogni anomali Incubi	Reazioni psicotiche con comportamenti autolesivi compresi ideazione o tentativi di suicidio (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiri	Sonnolenza Tremori Disgeusia	Convulsioni (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) Parestesie	Neuropatia periferica sensoriale (vedere paragrafo 4.4) Neuropatia periferica senso motoria (vedere paragrafo 4.4) Parosmia inclusa anosmia Discinesia Disordini extrapiramidali Ageusia Sincope Ipertensione intracranica
Patologie dell'occhio			Disturbi della vista quali visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)	Perdita temporanea della vista (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini.	Tinnito	Perdita dell'udito Riduzione dell'udito

Patologie cardiache			Tachicardia Palpitazioni	Tachicardia ventricolare che può portare ad arresto cardiaco Aritmia ventricolare e torsioni di punta (riportate soprattutto in pazienti con fattori di rischio per un prolungamento dell'intervallo QT) elettrocardiogramma con prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi
Patologie vascolari	Solo per la forma e.v.: Flebite		Ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea		Broncospasmo Polmonite allergica
Patologie gastrointestinali	Diarrea Vomito Nausea	Dolore addominale Dispepsia Flatulenza Stipsi		Diarrea con perdite ematiche che in casi molto rari può essere segnale di una enterocolite inclusa la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4) Pancreatite
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici (ALT - AST, fosfatasi alcalina, GGT).	Aumento della bilirubina ematica		Ittero e gravi lesioni epatiche, inclusi casi di insufficienza epatica acuta letale, essenzialmente in pazienti con gravi patologie preesistenti (vedere paragrafo

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo^b		Rash Prurito Orticaria Iperidrosi		Necrolisi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson Eritema multiforme Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4) Vasculite leucocitoclastica
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia Mialgia	Disturbi a carico dei tendini (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) compresa tendinite (es. tendine di Achille) Indebolimento muscolare che può risultare di particolare rilevanza in soggetti affetti da miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	Rabdomiolisi Rottura del tendine (es. tendine di Achille) (vedere paragrafi 4.3. e 4.4) Rottura dei legamenti Rottura muscolare Artrite
Patologie renali ed urinarie		Aumento della creatinina ematica	Insufficienza renale acuta (ad esempio dovuta a nefrite)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di	Solo per la forma e.v.: Reazioni nel sito di infusione (dolore, arrossamento)	Astenia	Piressia	Dolore (incluso mal di schiena, dolore toracico e alle estremità)

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

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

Altri effetti indesiderati associati con la somministrazione di fluorochinoloni includono:

- attacchi di porfiria in pazienti con porfiria.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

In caso di sovradosaggio si deve praticare il trattamento sintomatico. Deve essere effettuato un monitoraggio elettrocardiografico per la possibilità di prolungamento dell'intervallo QT. Gli antiacidi possono essere impiegati per la protezione della mucosa gastrica. L'emodialisi, inclusa la dialisi peritoneale e CAPD, non sono efficaci nel rimuovere levofloxacina dall'organismo.

Non sono noti antidoti specifici.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:– Antibatterici chinolonici - Fluorochinoloni.

Codice ATC: J01MA12.

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

Meccanismo d'azione

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

Relazione PK/PD

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

Meccanismo di resistenza

La resistenza a levofloxacina viene acquisita attraverso un processo a step con mutazioni al sito bersaglio in entrambe le topoisomerasi di tipo II, DNA girasi e topoisomerasi IV. Anche altri meccanismi di resistenza quali barriere di permeabilità (comune in *Pseudomonas aeruginosa*) e meccanismi di efflusso possono modificare la suscettibilità a levofloxacina.

C'è resistenza crociata tra levofloxacina ed altri fluorochinoloni. Per il particolare meccanismo di azione non c'è generalmente resistenza crociata tra levofloxacina ed altre classi di agenti antibatterici.

Breakpoint

I breakpoint di MIC raccomandati dall'EUCAST per levofloxacina, che separano gli organismi sensibili da quelli con sensibilità intermedia, e quest'ultimi dagli organismi resistenti, sono presentati nella tabella seguente secondo i MIC testati (mg/L).

Breakpoint clinici EUCAST del MIC per levofloxacin (01-01-2012)

Patogeno	Sensibile	Resistente
Enterobacteriaceae	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>S.pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/L	>2 mg/L
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>H.influenzae</i> ^{2,3} <i>M.catarrhalis</i> ³	≤1 mg/L	>1 mg/L
Breakpoint non-specie correlati ⁴	≤1 mg/L	>2 mg/L

¹ I breakpoints sono correlati alla terapia ad alte dosi.
² Si possono verificare bassi livelli di resistenza ai fluorochinoloni (MIC di ciprofloxacina di 0,12-0,5 mg/l) ma non vi è evidenza che questa resistenza abbia importanza clinica nelle infezioni del tratto respiratorio con *H. influenzae*.
³ I ceppi con i valori di MIC superiori al breakpoint 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. Fino a quando non vi sia evidenza di una risposta clinica per isolati confermati con MIC superiore ai livelli di breakpoint di resistenza attuali, questi isolati devono essere riportati resistenti.
⁴ I valori di breakpoint si applicano a una dose orale da 500 mg x 1 a 500 mg x 2 e a una dose endovenosa da 500 mg x 1 a 500 mg x 2.

La prevalenza delle resistenze può variare geograficamente e con il tempo per le specie selezionate ed è auspicabile avere informazioni locali sulla resistenza particolarmente quando devono essere trattate infezioni gravi. Se necessario, si deve chiedere consiglio ad un esperto quando la prevalenza locale della resistenza è tale che l'utilità dell'agente, almeno in alcuni tipi di infezione, è discutibile.

Specie comunemente sensibili

Batteri aerobici Gram-positivi

Bacillus anthracis

*Staphylococcus aureus** meticillino-sensibile

Staphylococcus saprophyticus

Streptococchi, gruppi C e G

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

Batteri aerobici Gram-negativi

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus para-influenzae**

Klebsiella oxytoca

*Moraxella catarrhalis**

Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Batteri anaerobi:

Peptostreptococcus

Altri

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

Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema

Batteri Aerobi Gram-positivi

*Enterococcus faecalis**
Staphylococcus aureus meticillino-resistente
Coagulase negative Staphylococcus spp

Batteri Aerobi Gram-negativi

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

Batteri Anaerobi:

Bacteroides fragilis

Ceppi intrinsecamente resistenti

Batteri aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecium

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

La biodisponibilità assoluta è pari al 99-100%.

Il cibo ha uno scarso effetto sull'assorbimento della levofloxacin.

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

Distribuzione

Il legame della levofloxacin con le proteine sieriche è pari a circa il 30-40%.

Il volume di distribuzione medio di levofloxacin è di circa 100 l dopo dosi singole e ripetute di 500 mg, e ciò indica un'ampia distribuzione nei tessuti dell'organismo.

Penetrazione nei tessuti e nei liquidi dell'organismo:

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

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

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

Linearità

Levofloxacin segue una cinetica lineare in un intervallo da 50 a 1000 mg.

Popolazioni speciali

Soggetti con insufficienza renale

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

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

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

Soggetti anziani

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

Differenze tra i sessi

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici non hanno mostrato alcun pericolo particolare per la specie umana in base a studi convenzionali di tossicità di una dose singola, tossicità a dosi ripetute, potenziale carcinogenico e tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

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

La levofloxacinina non ha indotto mutazioni geniche sulle cellule batteriche o di mammiferi, ma ha indotto aberrazioni cromosomiche *in vitro* sulle cellule di polmone di criceto cinese.

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

Studi sul topo hanno evidenziato una attività fototossica solo a dosi molto elevate. La levofloxacinina non ha mostrato potenziale attività genotossica in un test di fotomutagenesi mentre ha ridotto lo sviluppo dei tumori in uno studio di fotocarcinogenesi.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina,
Idrossipropilcellulosa,
Crospovidone,
Magnesio stearato.

Rivestimento con film:

Ipromellosa,
FD&C Blu 2 Indigo carmine - lacca alluminio (E132),
FD&C Giallo 6 Giallo tramonto - lacca alluminio (E110),
Ferro ossido rosso (E172),
Macrogol 4000,
Titanio diossido (E171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Tenere il blister nella scatola per proteggere dalla luce.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister trasparente in PVC/PE/PVDC/Alluminio in una scatola di cartone

Confezioni da 1, 5, 7 o 10 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Una linea di frattura consente di adattare la dose nei pazienti con compromissione renale.

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto deve essere smaltito secondo le normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

C&G FARMACEUTICI S.r.l.

Via Ferrante Imparato n° 190

80146 Napoli

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“500 mg compresse rivestite con film” 1 compressa in blister PVC/PE/PVDC/Al

AIC 040361040

“500 mg compresse rivestite con film” 5 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al

AIC 040361053

“500 mg compresse rivestite con film” 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al

AIC 040361065

“500 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al

AIC 040361077

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30/05/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FALEV 250 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene levofloxacin emiidrata equivalente a 250 mg di levofloxacin.

Eccipienti:

Ogni compressa contiene l'eccipiente FD&C Giallo 6 giallo tramonto - lacca alluminio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA.

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, di colore rosa, oblunga, biconvessa, con una linea di frattura.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

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

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

Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Posologia

Sono raccomandate le seguenti dosi di FALEV:

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

Indicazioni	Dosi singole giornaliere (in relazione alla gravità)	Durata del trattamento (in relazione alla gravità)
Sinusite batterica acuta	500 mg una volta al giorno	10-14 giorni
Riacutizzazioni batteriche acute della bronchite cronica	500 mg una volta al giorno	7-10 giorni
Polmoniti acquisite in comunità	500 mg una o due volte al giorno	7-14 giorni
Pielonefrite e	500 mg una volta al giorno	7-10 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie incluse le pielonefriti	500 mg una volta al giorno	7-14 giorni
Cistite non complicata	250 mg una volta al giorno	3 giorni
Prostatite batterica cronica	500 mg una volta al giorno	28 giorni
Infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli	500 mg una o due volte al giorno	7-14 giorni
Inalazione di antrace	500 mg una volta al giorno	8 settimane

Popolazioni speciali

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

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

continua*) ¹			
-------------------------	--	--	--

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

Funzionalità epatica compromessa

Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio in quanto levofloxacinina 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 “*Tendinite e rottura del tendine*” e “*Prolungamento dell’intervallo QT*”).

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Le compresse di FALEV devono essere inghiottite senza masticare con sufficiente liquido. Possono essere divise lungo la linea di frattura per adattare il dosaggio. Si possono assumere le compresse ai pasti o lontano dai pasti. sali di zinco, antiacidi contenenti magnesio o alluminio o didanosina (solo formulazioni di didanosina contenenti tamponi di alluminio o magnesio), e sucralfato, e sucralfato, al fine di evitare una riduzione dell’assorbimento (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

FALEV compresse non deve essere somministrata:

- a pazienti ipersensibili alla levofloxacinina o ad altri chinolonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1,
- a pazienti epilettici,
- a pazienti con anamnesi di affezioni tendinee correlate alla somministrazione di fluorochinoloni,
- a bambini o adolescenti nel periodo della crescita,
- durante la gravidanza,
- alle donne che allattano al seno.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Pertanto i fluorochinoloni devono essere utilizzati unicamente dopo un’attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche per i pazienti con un’anamnesi familiare positiva per casi di aneurisma, o per i pazienti a cui è stato diagnosticato in precedenza un aneurisma aortico e/o una dissezione dell’aorta, oppure in presenza di altri fattori di rischio o condizioni che predispongono all’aneurisma e alla dissezione dell’aorta (ad esempio sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos vascolare, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, sindrome di Behcet, ipertensione, aterosclerosi nota).

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

E’ molto probabile che *S. aureus* resistente alla meticillina (MRSA) dimostri una resistenza crociata ai fluorochinoloni, inclusa levofloxacinina. Pertanto levofloxacinina non è raccomandata per il trattamento di infezioni note o sospette da MRSA a meno che i risultati di laboratorio abbiano confermato la sensibilità

dell'organismo a levofloxacin (e gli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento delle infezioni da MRSA siano considerati non appropriati).

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

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

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

Tendinite e rottura del tendine

La tendinite può manifestarsi raramente. Essa coinvolge più frequentemente il tendine di Achille e può portare alla sua rottura.

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

Malattia da *Clostridium difficile*

Se si manifesta una diarrea, in particolare se grave, persistente e/o con sanguinamento, durante o dopo la terapia con levofloxacin (anche diverse settimane dopo il trattamento), questa può essere sintomatica della malattia da *Clostridium difficile* (CDAD). La severità della CDAD può variare in un range da lieve a pericolosa per la vita; la forma più grave è la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.8). E' pertanto importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che sviluppano diarrea grave durante o dopo il trattamento con levofloxacin. In caso di CDAD sospetta o confermata, deve essere interrotta immediatamente la terapia con levofloxacin e devono essere adottate immediate misure terapeutiche. In questo contesto clinico i prodotti che inibiscono la peristalsi sono controindicati.

Pazienti predisposti ad attacchi convulsivi

I chinoloni possono abbassare la soglia convulsiva e di conseguenza possono scatenare convulsioni.

La levofloxacin è controindicata in pazienti con anamnesi di epilessia (vedere paragrafo 4.3), e, come per altri chinoloni, deve essere utilizzata con estrema cautela nei pazienti predisposti ad attacchi convulsivi, come i soggetti con lesioni preesistenti del sistema nervoso centrale o i pazienti che ricevono terapie concomitanti che riducono la soglia convulsiva cerebrale con fenbufen e FANS simili, oppure farmaci come la teofillina che riducono la soglia convulsiva cerebrale (vedere paragrafo 4.5). In caso di convulsioni (vedere paragrafo 4.8) il trattamento con levofloxacin deve essere interrotto.

Pazienti con carenza della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi

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

Pazienti con compromissione renale

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

Reazioni di ipersensibilità

La levofloxacinina 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 loro medico o un medico di pronto soccorso, che inizierà appropriate misure di emergenza.

Reazioni bollose severe

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

Disglicemia

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

Prevenzione della fotosensibilizzazione

Durante la terapia con levofloxacinina è stata riportata fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda ai pazienti di non esporsi inutilmente alla luce solare intensa o a raggi U.V. artificiali (es. lampada solare, solarium) durante il trattamento e per 48 ore dopo la fine del trattamento al fine di evitare l'insorgenza di fotosensibilizzazione.

Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

A causa di un possibile incremento dei valori dei test di coagulazione (PT/INR) e/o dei sanguinamenti in pazienti trattati con FALEV in associazione con antagonisti della vitamina K (ad esempio 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 levofloxacinina, 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 levofloxacinina (vedere paragrafo 4.8). Nel caso in cui il paziente sviluppi queste reazioni, si deve interrompere la levofloxacinina e si devono istituire misure appropriate. Si raccomanda attenzione nel caso in cui si debba utilizzare levofloxacinina nei pazienti psicotici o nei pazienti con precedenti di malattia psichiatrica.

Prolungamento dell'intervallo QT

I fluorochinoloni, inclusa levofloxacinina, devono essere somministrati con cautela nei 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)
- 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 levofloxacinina, in queste popolazioni (Vedere ai paragrafi 4.2 Anziani, 4.5, 4.8 e 4.9).

Neuropatia periferica

Neuropatia periferica sensoriale o sensomotoria ad insorgenza rapida è stata segnalata in pazienti trattati con fluorochinoloni, inclusa la levofloxacinina. Se il paziente manifesta sintomi di neuropatia, levofloxacinina deve essere sospesa al fine di prevenire lo sviluppo di una situazione irreversibile.

Patologie epatobiliari

Con levofloxacin sono stati descritti casi di necrosi epatica fino a insufficienza epatica letale, soprattutto in pazienti con gravi malattie concomitanti, come ad esempio sepsi (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati di sospendere il trattamento e contattare il loro medico se si presentano segni e sintomi di malattia epatica, come anoressia, ittero, urine scure, prurito o addome sensibile.

Esacerbazione della miastenia gravis

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

Disturbi della vista

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

Superinfezione

L'uso di levofloxacin, specie se prolungato, può risultare nella crescita di organismi non sensibili. Se si verifica superinfezione in corso di terapia, vanno intraprese le opportune misure.

Interferenza con le analisi di laboratorio

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati condotti solo in adulti.

Effetto di altri medicinali su levofloxacin

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

L'assorbimento di levofloxacin risulta significativamente ridotto quando viene somministrata in concomitanza con sali di ferro, sali di zinco, o 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 l'assorbimento orale. Si raccomanda pertanto che preparazioni contenenti cationi bivalenti o trivalenti, come i sali di ferro, 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 compresse di FALEV (vedere paragrafo 4.2). I sali di calcio hanno un effetto minimo sull'assorbimento orale di levofloxacin. Si raccomanda pertanto che preparazioni contenenti cationi bivalenti o trivalenti, come i sali di ferro o gli antiacidi contenenti magnesio o alluminio o didanosina (solo formulazioni di didanosina contenenti tamponi di alluminio o magnesio) non siano somministrati 2 ore prima o dopo l'assunzione di compresse di FALEV (vedere paragrafo 4.2). Nessuna interazione è stata evidenziata con carbonato di calcio.

Sucralfato

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

Teofillina, fenbufen o antiinfiammatori non steroidei simili

In uno studio clinico non sono state evidenziate interazioni farmacocinetiche tra levofloxacina e teofillina. Tuttavia una marcata riduzione della soglia convulsiva può verificarsi quando i chinolonici vengono somministrati in concomitanza con teofillina, FANS o altri agenti capaci di abbassare la soglia convulsiva. 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 di levofloxacina è risultata ridotta con cimetidina (24%) e con probenecid (34%). Questo avviene perché entrambi i farmaci sono capaci di bloccare la secrezione di levofloxacina a livello dei tubuli renali. Tuttavia, è improbabile che alle dosi utilizzate negli studi clinici, le differenze statisticamente significative a livello cinetico abbiano rilevanza clinica.

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

Altre informazioni rilevanti

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

Effetto di levofloxacina su altri medicinali

Ciclosporina

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

Antagonisti della vitamina K

Incrementi dei valori dei test di coagulazione (PT/INR) e/o sanguinamenti, che possono essere anche gravi, sono stati segnalati in pazienti trattati con levofloxacina in associazione con antagonisti della vitamina K (p.e. 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 fluorochinolonici, 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 "Patologie cardiache").

Altre informazioni importanti

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

Altre forme di interazione

Cibo

Poiché non esistono interazioni di particolare rilevanza clinica con il cibo, FALEV compresse può essere somministrata 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 fluorochinolonici alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita, levofloxacina non deve essere impiegata in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Il prodotto è controindicato nelle donne che allattano al seno. Vi sono informazioni insufficienti sull'escrezione di levofloxacinina 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, levofloxacinina non deve essere impiegata in donne che allattano al seno (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Le informazioni riportate di seguito, sono basate su dati da studi clinici effettuati su più di 8300 pazienti e ad una vasta esperienza di post-marketing.

Le frequenze sono state definite usando la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$),

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

Rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$),

Molto rara ($< 1/10.000$),

Non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Comune ($> 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($> 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Infezione micotica inclusa infezione da Candida Patogeni resistenti		
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia Eosinofilia.	Trombocitopenia Neutropenia	Pancitopenia Agranulocitosi Anemia emolitica

Disturbi del sistema immunitario			Angioedema Ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Shock anafilattico ^a Shock anafilattoide ^a (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del Metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Ipoglicemia particolarmente nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4)	Iperglicemia Coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Ansia Stato confusionale Nervosismo	Reazioni psicotiche (con ad es. allucinazioni, paranoia) Depressione Agitazione Sogni anomali Incubi.	Reazioni psicotiche con comportamenti autolesivi compresi ideazione o tentativi di suicidio (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiri	Sonnolenza Tremori Disgeusia	Convulsioni (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) Parestesie	Neuropatia periferica sensoriale (vedere paragrafo 4.4) Neuropatia periferica senso motoria (vedere paragrafo 4.4) Parosmia inclusa anosmia Discinesia Disordini extrapiramidali Ageusia Sincope Ipertensione intracranica benigna
Patologie dell'occhio			Disturbi della vista quali visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)	Perdita temporanea della vista (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini.	Tinnito	Perdita dell'udito Riduzione dell'udito

Patologie cardiache			Tachicardia Palpitazioni	Tachicardia ventricolare che può portare ad arresto cardiaco Aritmia ventricolare e torsioni di punta (riportate soprattutto in pazienti con fattori di rischio per un prolungamento dell'intervallo QT) elettrocardiogramma con prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)
Patologie vascolari	Solo per la forma e.v.: Flebite		Ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea		Broncospasmo Polmonite allergica
Patologie gastrointestinali	Diarrea Vomito Nausea	Dolore addominale Dispepsia Flatulenza Stipsi		Diarrea con perdite ematiche che in casi molto rari può essere segnale di una enterocolite inclusa la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4) Pancreatite
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici (ALT - AST, fosfatasi alcalina, GGT).	Aumento della bilirubina ematica		Ittero e gravi lesioni epatiche, inclusi casi di insufficienza epatica acuta letale, essenzialmente in pazienti con gravi patologie preesistenti (vedere paragrafo 4.4) Epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo^b		Rash Prurito Orticaria Iperidrosi		Necrolisi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson Eritema multiforme Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4) Vasculite leucocitoclastica Stomatite
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia Mialgia	Disturbi a carico dei tendini (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) compresa tendinite (es. tendine di Achille) Indebolimento muscolare che può risultare di particolare rilevanza in soggetti affetti da miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	Rabdomiolisi Rottura del tendine (es. tendine di Achille) (vedere paragrafi 4.3. e 4.4) Rottura dei legamenti Rottura muscolare Artrite
Patologie renali ed urinarie		Aumento della creatinina ematica	Insufficienza renale acuta (ad esempio dovuta a nefrite interstiziale)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Solo per la forma e.v.: Reazioni nel sito di infusione (dolore, arrossamento)	Astenia	Piressia	Dolore (incluso mal di schiena, dolore toracico e alle estremità)

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

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

Altri effetti indesiderati associati con la somministrazione di fluorochinoloni includono:

- attacchi di porfiria in pazienti con porfiria.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

In caso di sovradosaggio si deve praticare il trattamento sintomatico. Deve essere effettuato un monitoraggio elettrocardiografico per la possibilità di prolungamento dell'intervallo QT. Gli antiacidi possono essere impiegati per la protezione della mucosa gastrica. L'emodialisi, inclusa la dialisi peritoneale e CAPD, non sono efficaci nel rimuovere levofloxacin dall'organismo.

Non sono noti antidoti specifici.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici chinolonici - Fluorochinoloni.

Codice ATC: J01MA12.

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

Meccanismo d'azione

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

Relazione PK/PD

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

Meccanismo di resistenza

La resistenza a levofloxacin viene acquisita attraverso un processo a step con mutazioni al sito bersaglio in entrambe le topoisomerasi di tipo II, DNA girasi e topoisomerasi IV. Anche altri meccanismi di resistenza quali barriere di permeabilità (comune in *Pseudomonas aeruginosa*) e meccanismi di efflusso possono modificare la suscettibilità a levofloxacin.

C'è resistenza crociata tra levofloxacin ed altri fluorochinoloni. Per il particolare meccanismo di azione non c'è generalmente resistenza crociata tra levofloxacin ed altre classi di agenti antibatterici.

Breakpoint

I breakpoint di MIC raccomandati dall'EUCAST per levofloxacin, che separano gli organismi sensibili da quelli con sensibilità intermedia, e quest'ultimi dagli organismi resistenti, sono presentati nella tabella seguente secondo i MIC testati (mg/L).

Breakpoint clinici EUCAST del MIC per levofloxacin (01-01-2012)

Patogeno	Sensibile	Resistente
Enterobacteriaceae	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 mg/L	>2 mg/L

<i>S.pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/L	>2 mg/L
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>H.influenzae</i> ^{2,3} <i>M.catarrhalis</i> ³	≤1 mg/L	>1 mg/L
Breakpoint non-specie correlati ⁴	≤1 mg/L	>2 mg/L

¹ I breakpoints sono correlati alla terapia ad alte dosi.

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

³ I ceppi con i valori di MIC superiori al breakpoint 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. Fino a quando non vi sia evidenza di una risposta clinica per isolati confermati con MIC superiore ai livelli di breakpoint di resistenza attuali, questi isolati devono essere riportati resistenti.

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

La prevalenza delle resistenze può variare geograficamente e con il tempo per le specie selezionate ed è auspicabile avere informazioni locali sulla resistenza particolarmente quando devono essere trattate infezioni gravi. Se necessario, si deve chiedere consiglio ad un esperto quando la prevalenza locale della resistenza è tale che l'utilità dell'agente, almeno in alcuni tipi di infezione, è discutibile.

Specie comunemente sensibili

Batteri aerobici Gram-positivi

Bacillus anthracis

*Staphylococcus aureus** meticillino-sensibile

Staphylococcus saprophyticus

Streptococchi, gruppi C e G

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

Batteri aerobici Gram-negativi

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus para-influenzae**

Klebsiella oxytoca

*Moraxella catarrhalis**

Pasteurella multocida

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Batteri anaerobi:

Peptostreptococcus

Altri

*Chlamydophila pneumoniae**

Chlamydophila psittaci

Chlamydia trachomatis

*Legionella pneumophila**

*Mycoplasma pneumoniae**

Mycoplasma hominis

Ureaplasma urealyticum

Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema

Batteri Aerobi Gram-positivi

*Enterococcus faecalis**

Staphylococcus aureus meticillino-resistente
Coagulase negative Staphylococcus spp

Batteri Aerobi Gram-negativi

*Acinetobacter baumannii**

*Citrobacter freundii**

Enterobacter aerogenes

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**

Klebsiella pneumoniae

*Morganella morganii**

*Proteus mirabilis**

Providencia stuartii

*Pseudomonas aeruginosa**

*Serratia marcescens**

Batteri Anaerobi:

Bacteroides fragilis

Ceppi intrinsecamente resistenti

Batteri aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecium

#S. aureus meticillina resistente possiede molto probabilmente resistenza crociata ai fluorochinoloni, inclusa levofloxacina

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 1-2 ore.

La biodisponibilità assoluta è pari al 99-100%.

Il cibo ha uno scarso effetto sull'assorbimento della levofloxacina.

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

Distribuzione

Il legame della levofloxacina con le proteine sieriche è pari a circa il 30-40%.

Il volume di distribuzione medio di levofloxacina è di circa 100 l dopo dosi singole e ripetute di 500 mg, e ciò indica un'ampia distribuzione nei tessuti dell'organismo.

Penetrazione nei tessuti e nei liquidi dell'organismo:

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

Biotrasformazione

La levofloxacina viene metabolizzata in 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 ore). L'escrezione è prevalentemente renale (> 85% della dose somministrata).

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

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

Linearità

Levofloxacin segue una cinetica lineare in un intervallo da 50 a 1000 mg.

Popolazioni speciali

Soggetti con insufficienza renale

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

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

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

Soggetti anziani

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

Differenze tra i sessi

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici non hanno mostrato alcun pericolo particolare per la specie umana in base a studi convenzionali di tossicità di una dose singola, tossicità a dosi ripetute, potenziale carcinogenico e tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

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

La levofloxacin non ha indotto mutazioni geniche sulle cellule batteriche o di mammiferi, ma ha indotto aberrazioni cromosomiche *in vitro* sulle cellule di polmone di criceto cinese.

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

Studi sul topo hanno evidenziato una attività fototossica solo a dosi molto elevate. La levofloxacin non ha mostrato potenziale attività genotossica in un test di fotomutagenesi mentre ha ridotto lo sviluppo dei tumori in uno studio di fotocarcinogenesi.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina,

Idrossipropilcellulosa,

Crospovidone,
Magnesio stearato.

Rivestimento con film:

Ipromellosa,
FD&C Blu 2 Indigo carmine - lacca alluminio (E132),
FD&C Giallo 6 Giallo tramonto - lacca alluminio (E110),
Ferro ossido rosso (E172),
Macrogol 4000,
Titanio diossido (E171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Tenere il blister nella scatola per proteggere dalla luce.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister trasparente in PVC/PE/PVDC/Alluminio in una scatola di cartone
Confezioni da 1, 5 o 10 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Una linea di frattura consente di adattare la dose nei pazienti con compromissione renale.

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto deve essere smaltito secondo le normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

C&G FARMACEUTICI S.r.l.
Via Ferrante Imparato n° 190
80146 Napoli

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“250 mg compresse rivestite con film” 1 compressa in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC 040361014

“250 mg compresse rivestite con film” 5 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC 040361026

“250 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC 040361038

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30/05/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco