

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Levofloxacin Almus 250 mg compresse rivestite con film

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 250 mg di levofloxacin, come levofloxacin emiidrata.

Eccipienti: ogni compressa contiene l'eccepiante FD&C yellow # 6/Sunset yellow aluminium lake .

Per l'elenco completo degli eccepianti, vedere al paragrafo 6.1

### **3. FORMA FARMACEUTICA.**

Compressa rivestita con film.

Compreste rivestite con film, di colore rosa, oblunghe, biconvesse, con una linea di frattura.

La compressa pu essere divisa in due met uguali.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Levofloxacin Almus e indicata negli adulti nel trattamento delle infezioni riportate di seguito (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

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

Per le infezioni sopra menzionate Levofloxacin Almus deve essere usata solo quando e 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)

Levofloxacin Almus pu essere usata 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**

Levofloxacin Almus 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. Levofloxacin Almus può essere usata 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 Levofloxacin Almus:

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

<b>Indicazioni</b>	<b>Dosi singole giornaliere (secondo la gravità)</b>	<b>Durata del trattamento (secondo la gravità)</b>
Sinusite batterica acuta	500 mg una volta al giorno	10-14 giorni
Riacutizzazione batterica acuta di 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	500 mg una volta al giorno	7-10 giorni
Cistite non complicata	250 mg una volta al giorno	3 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie	500 mg una volta al giorno	7-14 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)*

<b>Dosi</b>			
	<b>250 mg/24 h</b>	<b>500 mg/24 h</b>	<b>500 mg/12 h</b>
<b>Clearance della</b>	Prima dose: 250 mg	Prima dose: 500 mg	Prima dose: 500

<b>creatinina</b>			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:) <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

#### *Funzionalità epatica compromessa*

Non è necessaria alcuna modifica della dose in quanto levofloxacina non viene metabolizzata in quantità rilevanti dal fegato e viene escreta principalmente per via renale.

#### *Anziani*

Non è necessaria alcuna modifica della dose 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*

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

#### *Modo di somministrazione*

Le compresse di Levofloxacina Almus devono essere inghiottite senza masticare con un quantitativo sufficiente di liquido.

Possono essere divise alla linea di frattura per aggiustare la dose. Si possono assumere le compresse ai pasti o lontano dai pasti. Si devono prendere le compresse di Levofloxacina Almus almeno due ore prima o dopo l’assunzione 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, poiché può venire ridotto l’assorbimento (vedere paragrafo 4.5).

### **4.3 Controindicazioni**

Levofloxacina Almus 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 fluorochinolonici,
- a bambini o adolescenti nel periodo della crescita,
- alle donne in gravidanza,

- alle donne che allattano al seno.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

E' 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.

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.

##### Tendinite e rottura del tendine

La tendinite può manifestarsi raramente. Essa coinvolge più frequentemente il tendine di Achille e può portare alla rottura del tendine stesso. 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 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 (es. 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. Levofloxacin è controindicata in pazienti con anamnesi di epilessia (vedere paragrafo 4.3) e, come per altri chinoloni, deve essere utilizzato con estrema cautela in pazienti predisposti ad attacchi convulsivi, o i pazienti che ricevono terapie concomitanti con principi attivi come la teofillina che riducono la soglia convulsiva cerebrale (vedere paragrafo 4.5). In caso di convulsioni (vedere paragrafo 4.8), il trattamento con 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

Levofloxacin può causare reazioni di ipersensibilità gravi, potenzialmente fatali (ad es. dall'angioedema fino allo shock anafilattico), occasionalmente dopo la dose iniziale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono sospendere immediatamente il trattamento e contattare il medico o recarsi al pronto soccorso in modo che vengano adottati opportuni trattamenti d'emergenza.

#### Reazioni avverse cutanee gravi

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

#### Disglicemia

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

#### Prevenzione della fotosensibilizzazione

Durante la terapia con levofloxacina è stata riportata fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda ai pazienti di non esporsi inutilmente a luce solare intensa o a raggi U.V. artificiali (ad 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 levofloxacina in associazione con un antagonista della vitamina K (ad es. warfarin), i test di coagulazione devono essere monitorati quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5).

#### Reazioni psicotiche

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

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Si deve prestare particolare attenzione quando si utilizzano i fluorochinoloni, inclusa levofloxacina, in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT, come per esempio:

- sindrome congenita dell'intervallo QT lungo
- assunzione concomitante di medicinali che sono noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- squilibrio elettrolitico non corretto (ad. es. ipokaliemia, ipomagnesemia)
- patologia cardiaca (per esempio insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, 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 fluorochinoloni, inclusa levofloxacina, in queste popolazioni.

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

#### Neuropatia periferica

In pazienti che assumono fluorochinoloni, inclusa levofloxacina, è stata segnalata neuropatia periferica sensoriale o sensomotoria, che può insorgere rapidamente (vedere paragrafo 4.8). Se il paziente presenta sintomi da neuropatia, il trattamento con levofloxacina deve essere interrotto per prevenire lo sviluppo di una situazione irreversibile.

#### Patologie epatobiliari

Con levofloxacina sono stati riportati casi di necrosi epatica fino a insufficienza epatica letale, soprattutto in pazienti affetti da gravi malattie concomitanti, ad esempio sepsi (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati di interrompere il trattamento e contattare il medico nel

caso in cui si sviluppino segni e sintomi di sofferenza epatica, come ad esempio anoressia, ittero, urine scure, prurito o addome sensibile.

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

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

Questo medicinale contiene il colorante Sunset yellow (E110), che può causare reazioni allergiche.

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

#### Effetti di altri prodotti medicinali su Levofloxacina

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

L'assorbimento di levofloxacina risulta significativamente ridotto quando viene somministrata in concomitanza con sali di ferro, 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, 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 Levofloxacina Almus (vedere paragrafo 4.2). I sali di calcio hanno un effetto minimo sull'assorbimento orale di levofloxacina.

#### *Sucralfato*

Sucralfato riduce significativamente la biodisponibilità di Levofloxacina Almus, quando somministrati contemporaneamente. Pertanto in caso di terapia concomitante si raccomanda di somministrare il sucralfato 2 ore dopo la somministrazione di Levofloxacina compresse (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 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 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.

Si richiede particolare cautela in caso di contemporanea somministrazione di levofloxacina con medicinali che possono modificare la secrezione tubulare renale come probenecid e cimetidina, specialmente nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

#### *Altre informazioni rilevanti*

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

#### Effetti 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 un antagonista della vitamina K (es. warfarin). Pertanto, si devono monitorare i test di coagulazione nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K (vedere paragrafo 4.4).

##### *Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT*

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

##### *Altre informazioni importanti*

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

#### Altre forme di interazione

##### *Cibo*

Poiché non esistono interazioni di particolare rilevanza clinica con il cibo, Levofloxacina Almus può essere somministrata indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### *Gravidanza*

Vi sono dati limitati sull'uso di levofloxacin 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 dei dati sperimentali che suggeriscono un rischio di danno da fluorochinoloni alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita, levofloxacin 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 levofloxacin nel latte umano; tuttavia altri fluorochinoloni sono escreti nel latte umano. In assenza di dati nell'uomo ed a causa dei dati sperimentali che suggeriscono un rischio di danno da fluorochinoloni alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita, levofloxacin non deve essere impiegata in donne che allattano al seno (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

### *Fertilità*

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

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

Alcuni effetti indesiderati (es. capogiri/vertigini, sonnolenza, disturbi visivi) possono alterare la capacità di concentrazione e di reazione del paziente con conseguente rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ),

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

Molto rara ( $< 1/10.000$ ),

Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili).

Entro ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raro (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili)</b>
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 <sup>a</sup> Shock anafilattoide <sup>a</sup> (vedere paragrafo 4.4)
Patologie endocrine			Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Ipoglicemia particolarmente nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4)	Iperglicemia Coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici	Insomnia	Ansia Stato confusionale Nervosismo	Reazioni psicotiche (con ad es. allucinazioni, paranoia) Depressione Agitazione Sogni anomali Incubi.	Reazioni psicotiche con comportamenti autolesivi compresi ideazione o tentativi di suicidio (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiri	Sonnolenza Tremori Disgeusia	Convulsioni (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) Parestesie	Neuropatia periferica sensoriale (vedere paragrafo 4.4) Neuropatia periferica sensomotora (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		Rash Prurito Orticaria Iperidrosi	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4), eruzione fissa da farmaco	Necrolisi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson Eritema multiforme Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4) Vasculite leucocitoclastica Stomatite
Patologie del sistema muscoloscheletrico 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)

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

<sup>b</sup> Le reazioni muco-cutanee possono qualche volta manifestarsi anche dopo la prima somministrazione.

Altri effetti indesiderati associati alla somministrazione di fluorochinoloni includono:

- attacchi di porfiria in pazienti con porfiria.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

In accordo con gli studi di tossicità sull'animale o con gli studi di farmacologia clinica, condotti con dosi superiori alle dosi terapeutiche, i sintomi più importanti che si manifestano dopo sovradosaggio acuto con 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 intervenire con un trattamento sintomatico. Si deve effettuare un monitoraggio con ECG, per la possibilità di prolungamento dell'intervallo QT. Gli antiacidi possono essere impiegati per la protezione della mucosa gastrica. L'emodialisi, inclusa la dialisi peritoneale e dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD), non sono efficaci nel rimuovere levofloxacina dall'organismo.

Non sono noti antidoti specifici.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Classificazione farmacoterapeutica: Antibatterici chinolonici - Fluorochinoloni.

Codice ATC JO1MA12.

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

### Meccanismo d'azione

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

### Rapporto PK/PD

Il grado di attività antibatterica della levofloxacina dipende dal rapporto tra la concentrazione massima nel siero (C<sub>max</sub>) o tra 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 levofloxacin e altri fluorochinoloni. Per il particolare meccanismo di azione non c'è generalmente resistenza crociata tra levofloxacin e altre classi di agenti antibatterici.

#### Breakpoint

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

*Breakpoints clinici, espressi in MIC (concentrazione minima inibitoria), per levofloxacin, raccomandati dall'EUCAST (versione 2.0, 01-01-2012):*

<b>Patogeni</b>	<b>Sensibile</b>	<b>Resistente</b>
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> <sup>1</sup>	≤2 mg/L	>2 mg/L
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>H.influenzae</i> <sup>2,3</sup>	≤1 mg/L	>1 mg/L
<i>M.catarrhalis</i> <sup>3</sup>		
Breakpoint non correlati a specie <sup>4</sup>	≤1 mg/L	>2 mg/L

1 I breakpoint 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. 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, gruppo 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 anaerobici:**

*Peptostreptococcus*

## **Altri**

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

## **Specie in cui la resistenza acquisita può essere un problema**

### **Batteri aerobici Gram-positivi**

*Enterococcus faecalis*  
*Staphylococcus aureus* meticillino-resistente#  
*Staphylococcus spp* coagulasi negativo

### **Batteri aerobici Gram-negativi**

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

### **Batteri aerobici:**

*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% circa.

Il cibo ha poco 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 di levofloxacin con le proteine sieriche è di 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 biologici

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 cerebro-spinale.

### Biotrasformazione

Levofloxacin viene metabolizzata in piccola parte nei metaboliti desmetil-levofloxacin e levofloxacin N-ossido. Questi metaboliti si ritrovano pari ad un valore < 5% della dose e sono escreti nelle urine. 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 (t1/2: 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 farmacocinetica lineare entro un range 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 mostra la seguente tabella:

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

Cl <sub>CR</sub> (ml/min)	< 20	20-49	50-80
Cl <sub>R</sub> (ml/min)	13	26	57

t ½ (h)	35	27	9
---------	----	----	---

### Soggetti anziani

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

### Differenze tra i sessi

Analisi separate tra soggetti di sesso maschile e femminile hanno messo in evidenza delle piccole e marginali differenze nella farmacocinetica 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.

Levofloxacin non ha causato 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. 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. Questi effetti possono essere attribuiti all'inibizione della topoisomerasi II. I test in vivo (micronucleo, scambio dei cromatidi cellulari, sintesi del DNA non programmato, test letale dominante) non evidenziano alcun potenziale genotossico.

Studi nel topo hanno evidenziato un'attività fototossica di levofloxacin solo a dosi molto elevate.

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

Come per altri fluorochinoloni, levofloxacin ha evidenziato alcuni effetti sulle cartilagini (bolle e cavità) nel ratto e nel cane, soprattutto nell'animale giovane.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Eccipienti**

#### *Nucleo della compressa:*

Cellulosa microcristallina,  
Idrossipropilcellulosa,  
Crospovidone,  
Magnesio stearato.

#### *Rivestimento della compressa:*

Ipromellosa,  
FD&C blue #2/Indigo carmine aluminum lake (E132),  
FD&C yellow #6/Sunset Yellow aluminum lake (E110),  
Ossido rosso di ferro (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 di alluminio/PVC in una scatola di cartone  
Confezioni da 1, 5, 7 o 10 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

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

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

Almus S.r.l.  
Via Cesarea 11/10  
16121 Genova

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

"250 mg compresse rivestite con film" 1 compressa in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 040373019

"250 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 040373021

"250 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 040373033

"250 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 040373045

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

**Data della prima autorizzazione: 06/06/2011**

**Data del rinnovo più recente: 31/07/2014**

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

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Levofloxacin Almus 500 mg compresse rivestite con film

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 500 mg di levofloxacin, come levofloxacin emiidrata.

Eccipienti: ogni compressa contiene l'eccipiente FD&C yellow # 6/Sunset yellow aluminium lake.

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

#### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film, di colore arancione, oblunghe, biconvesse, con una linea di frattura.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

#### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

##### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Levofloxacin Almus è indicata negli adulti nel trattamento delle infezioni riportate di seguito (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

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

Per le infezioni sopra menzionate Levofloxacin Almus 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)

Levofloxacin Almus 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**

Levofloxacin Almus 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.

Levofloxacin Almus può essere usata 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 Levofloxacin Almus:

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

<b>Indicazioni</b>	<b>Dosi singole giornaliere (secondo la gravità)</b>	<b>Durata del trattamento (secondo la gravità)</b>
Sinusite batterica acuta	500 mg una volta al giorno	10-14 giorni
Riacutizzazione batterica acuta di 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	500 mg una volta al giorno	7-10 giorni
Cistite non complicata	250 mg una volta al giorno	3 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie	500 mg una volta al giorno	7-14 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  $\leq$  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 dialisi peritoneale ambulatoriale continua) <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

*Funzionalità epatica compromessa*

Non è necessaria alcuna modifica della dose in quanto levofloxacina non viene metabolizzata in quantità rilevanti dal fegato e viene escreta principalmente per via renale.

*Anziani*

Non è necessaria alcuna modifica della dose 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*

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

*Modo di somministrazione*

Le compresse di Levofloxacina Almus devono essere inghiottite senza masticare con un quantitativo sufficiente di liquido.

Possono essere divise alla linea di frattura per aggiustare la dose. Si possono assumere le compresse ai pasti o lontano dai pasti. Si devono prendere le compresse di Levofloxacina Almus almeno due ore prima o dopo l’assunzione 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, poiché può venire ridotto l’assorbimento (vedere paragrafo 4.5).

### **4.3 Controindicazioni**

Levofloxacina Almus 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 fluorochinolonici,
- a bambini o adolescenti nel periodo della crescita,
- alle donne in gravidanza,
- alle donne che allattano al seno.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

E' molto probabile che *S. aureus* resistente alla meticillina (MRSA) dimostri una resistenza crociata ai fluorochinoloni, inclusa levofloxacin. Pertanto levofloxacin 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.

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.

##### Tendinite e rottura del tendine

La tendinite può manifestarsi raramente. Essa coinvolge più frequentemente il tendine di Achille e può portare alla rottura del tendine stesso. 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 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 (es. 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 levofloxacina. In caso di CDAD sospetta o confermata, deve essere interrotta immediatamente la terapia con levofloxacina e devono essere adottate immediate misure terapeutiche. In questo contesto clinico i prodotti che inibiscono la peristalsi sono controindicati.

#### Pazienti predisposti ad attacchi convulsivi

I chinoloni possono abbassare la soglia convulsiva e di conseguenza possono scatenare convulsioni. Levofloxacina è controindicata in pazienti con anamnesi di epilessia (vedere paragrafo 4.3) e, come per altri chinoloni, deve essere utilizzato con estrema cautela in pazienti predisposti ad attacchi convulsivi, o i pazienti che ricevono terapie concomitanti con principi attivi come la teofillina che riducono la soglia convulsiva cerebrale (vedere paragrafo 4.5). In caso di convulsioni (vedere paragrafo 4.8), il trattamento con levofloxacina deve essere interrotto.

#### Pazienti con carenza della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi

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

#### Pazienti con compromissione renale

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

#### Reazioni di ipersensibilità

Levofloxacina può causare reazioni di ipersensibilità gravi, potenzialmente fatali (ad es. dall'angioedema fino allo shock anafilattico), occasionalmente dopo la dose iniziale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono sospendere immediatamente il trattamento e contattare il medico o recarsi al pronto soccorso in modo che vengano adottati opportuni trattamenti d'emergenza.

#### Reazioni avverse cutanee gravi

Con levofloxacina sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCARs) che includono necrosi 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, levofloxacina deve essere interrotta immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Se il paziente con l'uso di levofloxacina ha sviluppato una SCAR come SJS, TEN o DRESS, il trattamento con levofloxacina nel paziente non deve essere ripreso in qualsiasi momento.

#### Disglicemia

Come accade con tutti i chinoloni, sono stati segnalati disturbi della glicemia, inclusa sia ipoglicemia che iperglicemia, solitamente in pazienti diabetici che sono in trattamento concomitante con ipoglicemizzanti orali (ad esempio glibenclamide) o con insulina. Sono stati

riportati casi di coma ipoglicemico. Si raccomanda di monitorare attentamente la glicemia nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.8).

#### Prevenzione della fotosensibilizzazione

Durante la terapia con levofloxacina è stata riportata fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda ai pazienti di non esporsi inutilmente a luce solare intensa o a raggi U.V. artificiali (ad 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 levofloxacina in associazione con un antagonista della vitamina K (ad es. warfarin), i test di coagulazione devono essere monitorati quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5).

#### Reazioni psicotiche

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

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Si deve prestare particolare attenzione quando si utilizzano i fluorochinoloni, inclusa levofloxacina, in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT, come per esempio:

- sindrome congenita dell'intervallo QT lungo
- assunzione concomitante di medicinali che sono noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- squilibrio elettrolitico non corretto (ad es. ipokaliemia, ipomagnesemia)
- patologia cardiaca (per esempio insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, 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 fluorochinoloni, inclusa levofloxacina, in queste popolazioni.

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

#### Neuropatia periferica

In pazienti che assumono fluorochinoloni, inclusa levofloxacina, è stata segnalata neuropatia periferica sensoriale o sensomotoria, che può insorgere rapidamente (vedere paragrafo 4.8). Se il paziente presenta sintomi di neuropatia, il trattamento con levofloxacina deve essere interrotto per prevenire lo sviluppo di una situazione irreversibile.

#### Patologie epatobiliari

Con levofloxacina sono stati riportati casi di necrosi epatica fino a insufficienza epatica letale, soprattutto in pazienti affetti da gravi malattie concomitanti, ad esempio sepsi (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati di interrompere il trattamento e contattare il medico nel caso in cui si sviluppino segni e sintomi di sofferenza epatica, come ad esempio anoressia, ittero, urine scure, prurito o addome sensibile.

### 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 Sunset yellow (E110), che può causare reazioni allergiche.

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

### Effetti di altri prodotti 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, 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, 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 Levofloxacin Almus (vedere paragrafo 4.2). I sali di calcio hanno un effetto minimo sull'assorbimento orale di levofloxacin.

### *Sucralfato*

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

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

In uno studio clinico non sono state evidenziate interazioni farmacocinetiche tra levofloxacin e teofillina. Tuttavia una marcata riduzione della soglia convulsiva può verificarsi quando i

chinolonici vengono somministrati in concomitanza con teofillina, FANS o altri agenti capaci di ridurre tale soglia.

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

#### *Probenecid e cimetidina*

Probenecid e cimetidina hanno dimostrato un effetto statisticamente significativo sulla eliminazione di levofloxacin. La clearance renale di levofloxacin è risultata ridotta con cimetidina (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.

Si richiede particolare cautela in caso di contemporanea somministrazione di levofloxacin con medicinali che possono modificare la secrezione tubulare renale come probenecid e cimetidina, specialmente nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

#### *Altre informazioni rilevanti*

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

#### Effetti 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 un antagonista della vitamina K (es. warfarin). Pertanto, si devono monitorare i test di coagulazione nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K (vedere paragrafo 4.4).

##### *Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT*

Levofloxacin, come altri fluorochinoloni, deve essere usata con cautela in pazienti che assumono medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio anti-aritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici) (vedere paragrafo 4.4 prolungamento dell'intervallo QT).

##### *Altre informazioni importanti*

In uno studio di interazione farmacocinetica, 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, Levofloxacin Almus 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 dei dati sperimentali che suggeriscono un rischio 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 dei dati sperimentali che suggeriscono un rischio di danno da fluorochinoloni alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita, levofloxacina non deve essere impiegata in donne che allattano al seno (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

### Fertilità

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

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

Alcuni effetti indesiderati (es. capogiri/vertigini, sonnolenza, disturbi visivi) possono alterare la capacità di concentrazione e di reazione del paziente con conseguente rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ),

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

Molto rara ( $< 1/10.000$ ),

Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili).

Entro ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raro (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili)</b>
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 <sup>a</sup> Shock anafilattoide <sup>a</sup> (vedere paragrafo 4.4)
Patologie endocrine			Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Ipoglicemia particolarmente nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4)	Iperglicemia Coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici	Insomnia	Ansia Stato confusionale Nervosismo	Reazioni psicotiche (con ad es. allucinazioni, paranoia) Depressione Agitazione Sogni anomali Incubi.	Reazioni psicotiche con comportamenti autolesivi compresi ideazione o tentativi di suicidio (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiri	Sonnolenza Tremori Disgeusia	Convulsioni (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) Parestesie	Neuropatia periferica sensoriale (vedere paragrafo 4.4) Neuropatia periferica sensomotoria (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		Rash Prurito Orticaria Iperidrosi	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4), eruzione fissa da farmaco	Necrolisi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson Eritema multiforme Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4) Vasculite leucocitoclastica Stomatite
Patologie del sistema muscoloscheletrico 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)

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

<sup>b</sup> Le reazioni muco-cutanee possono qualche volta manifestarsi anche dopo la prima somministrazione.

Altri effetti indesiderati associati alla somministrazione di fluorochinoloni includono:

- attacchi di porfiria in pazienti con porfiria.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

In accordo con gli studi di tossicità sull'animale o con gli studi di farmacologia clinica, condotti con dosi superiori alle dosi terapeutiche, i sintomi più importanti che si manifestano dopo sovradosaggio acuto con 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 intervenire con un trattamento sintomatico. Si deve essere effettuare un monitoraggio con ECG, per la possibilità di prolungamento dell'intervallo QT. Gli antiacidi possono essere impiegati per la protezione della mucosa gastrica. L'emodialisi, inclusa la dialisi peritoneale e dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD), non sono efficaci nel rimuovere levofloxacin dall'organismo.

Non sono noti antidoti specifici.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Classificazione farmacoterapeutica: Antibatterici chinolonici - Fluorochinoloni.

Codice ATC JO1MA12.

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

### Meccanismo d'azione

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

### Rapporto PK/PD

Il grado di attività antibatterica della levofloxacin dipende dal rapporto tra la concentrazione massima nel siero (C<sub>max</sub>) o tra 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 la levofloxacin, che separano gli organismi sensibili da quelli a sensibilità intermedia, e quest'ultimi dagli organismi resistenti, sono presentati nella tavola seguente secondo i MIC testati (mg/l).

*Breakpoints clinici, espressi in MIC (concentrazione minima inibitoria), per levofloxacin, raccomandati dall'EUCAST (versione 2.0, 01-01-2012):*

<b>Patogeni</b>	<b>Sensibile</b>	<b>Resistente</b>
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> <sup>1</sup>	≤2 mg/L	>2 mg/L
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>H.influenzae</i> <sup>2, 3</sup> <i>M.catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤1 mg/L	>1 mg/L
Breakpoint non correlati a specie <sup>4</sup>	≤1 mg/L	>2 mg/L

1 I breakpoint 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. 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, gruppo 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 anaerobici:**

*Peptostreptococcus*

### **Altri**

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Chlamydia trachomatis*

*Legionella pneumophila*

*Mycoplasma pneumoniae*

*Mycoplasma hominis*

*Ureaplasma urealyticum*

### **Specie in cui la resistenza acquisita può essere un problema**

#### **Batteri aerobici Gram-positivi**

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus aureus* meticillino-resistente<sup>#</sup>

*Staphylococcus spp* coagulasi negativo

#### **Batteri aerobici Gram-negativi**

*Acinetobacter baumannii*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Providencia stuartii*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

#### **Batteri aerobici:**

*Bacteroides fragilis*

### **Ceppi intrinsecamente resistenti**

#### **Batteri aerobi Gram-positivi**

*Enterococcus faecium*

<sup>#</sup>*S. aureus* meticillina resistente possiede molto probabilmente resistenza crociata ai fluorochinoloni, inclusa levofloxacina.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Somministrata per via orale, la levofloxacinina 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% circa.

Il cibo ha poco effetto sull'assorbimento della levofloxacinina.

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

### Distribuzione

Il legame di levofloxacinina con le proteine sieriche è di circa il 30-40%. Il volume di distribuzione medio di levofloxacinina 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 biologici

E' stato mostrato che levofloxacinina 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, levofloxacinina ha una scarsa penetrazione nel fluido cerebro-spinale.

### Biotrasformazione

Levofloxacinina viene metabolizzata in piccola parte nei metaboliti desmetil-levofloxacinina e levofloxacinina N-ossido. Questi metaboliti si ritrovano pari ad un valore < 5% della dose e sono escreti nelle urine. Levofloxacinina è stabile dal punto di vista stereochimico e non è soggetta ad inversione chirale.

### Eliminazione

In seguito a somministrazione orale o endovenosa, la levofloxacinina viene eliminata dal plasma lentamente (t<sub>1/2</sub>: 6-8 ore). L'escrezione è prevalentemente renale (> 85% della dose somministrata).

La clearance apparente corporea totale media di levofloxacinina 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

Levofloxacinina segue una farmacocinetica lineare entro un range da 50 a 1000 mg.

### Popolazioni speciali

#### Soggetti con insufficienza renale

La farmacocinetica della levofloxacinina 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 mostra la seguente tabella:

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

Cl <sub>CR</sub> (ml/min)	< 20	20-49	50-80
Cl <sub>R</sub> (ml/min)	13	26	57

t ½ (h)	35	27	9
---------	----	----	---

### Soggetti anziani

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

### Differenze tra i sessi

Analisi separate tra soggetti di sesso maschile e femminile hanno messo in evidenza delle piccole e marginali differenze nella farmacocinetica 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.

Levofloxacin non ha causato 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.

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. Questi effetti possono essere attribuiti all'inibizione della topoisomerasi II. I test in vivo (micronucleo, scambio dei cromatidi cellulari, sintesi del DNA non programmato, test letale dominante) non evidenziano alcun potenziale genotossico.

Studi nel topo hanno evidenziato un'attività fototossica di levofloxacin solo a dosi molto elevate.

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

Come per altri fluorochinoloni, levofloxacin ha evidenziato alcuni effetti sulle cartilagini (bolle e cavità) nel ratto e nel cane, soprattutto nell'animale giovane.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Eccipienti**

#### *Nucleo della compressa:*

Cellulosa microcristallina,  
Idrossipropilcellulosa,  
Crospovidone,  
Magnesio stearato.

#### *Rivestimento della compressa:*

Ipromellosa,  
FD&C blue #2/Indigo carmine aluminum lake (E132),  
FD&C yellow #6/Sunset Yellow aluminum lake (E110),  
Ossido rosso di ferro (E172),  
Macrogol 4000,  
Titanio diossido (E171),  
Ossido giallo di ferro.

### **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 di alluminio/PVC in una scatola di cartone  
Confezioni da 1, 5, 7 o 10 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

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

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

Almus S.r.l.  
Via Cesarea 11/10  
16121 Genova

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

"500 mg compresse rivestite con film" 1 compressa in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 040373058

"500 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 040373060

"500 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 040373072

"500 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 040373084

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

**Data della prima autorizzazione: 06/06/2011**

**Data del rinnovo più recente: 31/07/2014**

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco