

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levofloxacin Torrent 250 mg compressa rivestita con film

Levofloxacin Torrent 500 mg compressa rivestita con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Levofloxacin Torrent 250 mg compressa rivestita con film

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

Levofloxacin Torrent 500 mg compressa rivestita con film

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Levofloxacin Torrent 250 mg compressa rivestita con film

Compresse rivestite con film a forma di capsula, di colore rosa chiaro, con linea di incisione su entrambi i lati, che separa "2" e "50" su un lato e "10" e "82" sull'altro.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Levofloxacin Torrent 500 mg compressa rivestita con film

Compresse rivestite con film a forma di capsula, di colore rosso mattone, con linea di incisione su entrambi i lati, che separa "8" e "3" su un lato e lisce sull'altro.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Negli adulti con infezioni di lieve o moderata gravità, Levofloxacin Torrent compresse rivestite con film è indicato nel trattamento delle infezioni riportate di seguito, quando queste sono dovute a microrganismi sensibili alla levofloxacin:

- Sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata in conformità alle linee guida nazionali e/o locali sul trattamento delle infezioni delle vie respiratorie) e quando si ritiene inopportuno usare gli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di questa infezione oppure quando questi non sono riusciti a risolvere l'infezione)
- Riacutizzazione batterica di bronchite cronica (adeguatamente diagnosticata in conformità alle linee guida nazionali e/o locali sul trattamento delle infezioni delle vie respiratorie) e quando si ritiene inopportuno usare gli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di questa infezione oppure quando questi non sono riusciti a risolvere l'infezione)

- Polmoniti acquisite in comunità (quando si ritiene inopportuno usare gli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di questa infezione)
- Infezioni complicate delle vie urinarie, incluse le pielonefriti
- Prostatite batterica cronica.
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli
- Infezioni non complicate delle vie urinarie (solo 250 mg)

Prima di prescrivere **Levofloxacin** Torrent compresse rivestite con film devono essere considerate le linee guida nazionali e/o locali sull'uso appropriato dei fluorochinoloni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Levofloxacin Torrent compresse rivestite con film è somministrato una o due volte al giorno. Il dosaggio dipende dal tipo e dalla gravità dell'infezione e dalla sensibilità del patogeno ritenuto causa dell'infezione.

Durata del trattamento

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

Modo di somministrazione

Ogni compressa di **Levofloxacin** Torrent compresse rivestite con film deve essere deglutita intera con sufficiente liquido. Le compresse possono essere spezzate lungo la linea di incisione per adattare il dosaggio e possono essere ingerite durante o lontano dai pasti. Ogni compressa di **Levofloxacin** Torrent compresse rivestite con film deve essere assunta almeno due ore prima o dopo la somministrazione di sali di ferro, antiacidi e sucralfato, al fine di evitare una riduzione dell'assorbimento (vedere paragrafo 4.5).

Posologia

Sono raccomandate le seguenti dosi di **Levofloxacin** Torrent compresse rivestite con film:

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

Indicazione	Regime posologico giornaliero (in relazione alla gravità)	Durata del trattamento
Sinusite acuta	500 mg una volta al giorno	10 - 14 giorni
Bronchite cronica riacutizzata	da 250 a 500 mg una volta al giorno	7 - 10 giorni
Polmonite acquisita in comunità	500 mg una o due volte al giorno	7 - 14 giorni
Infezioni non complicate delle vie urinarie	250 mg una volta al giorno	3 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie, incluse le pielonefriti (incluse le pielonefriti)	250 mg una volta al giorno ¹	7 - 10 giorni
Prostatite batterica cronica	500 mg una volta al giorno	28 giorni
Infezioni della pelle e dei tessuti molli	250 mg una volta al giorno o 500 mg	7 - 14 giorni

	una o due volte al giorno ²	
--	--	--

^{1,2} Si deve prendere in considerazione un aumento della dose nei casi di infezione grave e prestare inoltre particolare attenzione alle informazioni disponibili sulla resistenza alla levofloxacin prima di iniziare la terapia. ¹ Data la crescente resistenza di *E. coli*, si deve considerare la dose di 500 mg/die. ² Data la crescente resistenza di *Staphylococcus*, si deve considerare la dose di 500 mg due volte al giorno.

Popolazioni speciali

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

	Regime posologico		
	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
<10ml/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 (*continuous ambulatory peritoneal dialysis*, CAPD).

Funzionalità epatica compromessa

Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio in quanto la levofloxacin non viene metabolizzata in quantità rilevanti dal fegato e viene escreta principalmente per via renale.

Nei pazienti anziani

Non è necessaria alcuna modifica della dose negli anziani se non quella imposta da considerazioni sulla funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Bambini e adolescenti

Levofloxacin Torrent compresse rivestite con film è controindicato nei bambini e negli adolescenti nel periodo della crescita (vedere paragrafo 4.3).

4.3 Controindicazioni

Levofloxacin Torrent compresse rivestite con film non deve essere somministrato:

- a pazienti che abbiano manifestato ipersensibilità alla levofloxacin o ad altri chinolonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti,
- a pazienti epilettici,
- a pazienti con anamnesi di affezioni tendinee correlate alla somministrazione di fluorochinolonici,
- a bambini o adolescenti nel periodo della crescita,
- alle donne in stato di gravidanza,
- alle donne che allattano al seno.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nei casi più gravi di polmonite pneumococcica la terapia con Levofloxacin Torrent compresse rivestite con film può non essere ottimale. Le infezioni nosocomiali causate da *P. aeruginosa* possono richiedere una terapia combinata.

Tendinite e rottura del tendine

La tendinite può manifestarsi raramente. Essa coinvolge più frequentemente il tendine di Achille e può portare alla sua rottura. Il rischio di tendinite e di rotture tendinee è aumentato nei soggetti anziani e nei pazienti che utilizzano corticosteroidi. Un monitoraggio attento di questi pazienti è pertanto necessario se viene loro prescritto Levofloxacin Torrent compresse rivestite con film. Tutti i pazienti devono consultare il loro medico se accusano sintomi di tendinite. Se si sospetta una tendinite, il trattamento con Levofloxacin Torrent compresse rivestite con film deve essere immediatamente interrotto e devono essere adottate misure specifiche per il tendine colpito (es. immobilizzazione).

Malattia da Clostridium difficile

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

Pazienti predisposti ad attacchi convulsivi

Levofloxacin Torrent compresse rivestite con film è controindicato in pazienti con anamnesi di epilessia e, come per altri chinolonici, deve essere utilizzato 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 con fenbufen e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) simili, oppure farmaci come la teofillina che riducono la soglia convulsiva cerebrale (vedere paragrafo 4.5). In caso di convulsioni il trattamento con levofloxacin deve essere interrotto.

Pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi

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

Pazienti con compromissione renale

Poiché la levofloxacin viene escreta principalmente per via renale, le dosi di Levofloxacin Torrent compresse rivestite con film devono essere opportunamente adattate nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni di ipersensibilità

La levofloxacin può causare reazioni di ipersensibilità gravi, potenzialmente fatali (es. angioedema fino a shock anafilattico), occasionalmente dopo la dose iniziale (vedere

paragrafo 4.8). I pazienti devono immediatamente sospendere il trattamento e contattare il proprio medico o un medico di pronto soccorso che adotterà opportuni trattamenti d'emergenza.

Ipoglicemia

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

Prevenzione della fotosensibilizzazione

Sebbene la fotosensibilizzazione sia molto rara, durante la terapia con levofloxacina si raccomanda di non esporsi inutilmente alla luce solare intensa o ai raggi U.V. artificiali (es. lampada solare, solarium) al fine di evitare l'insorgenza di fotosensibilizzazione.

Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

A causa di un possibile incremento dei valori dei test di coagulazione (PT/INR) e/o dei sanguinamenti in pazienti trattati con Levofloxacina Torrent compresse rivestite con film in associazione con un antagonista della vitamina K (es. warfarin), i test di coagulazione devono essere monitorati quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni psicotiche

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

Patologie cardiache

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

- sindrome congenita dell'intervallo QT prolungato
- uso concomitante di medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (ad esempio antiaritmici della classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- squilibri elettrolitici (ad esempio ipopotassiemia, ipomagnesiemia)
- anziani
- patologie cardiache (es. insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia) (vedere ai paragrafi 4.2 *Pazienti Anziani*, 4.5, 4.8 e 4.9).

Neuropatia periferica

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

Oppiacei

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

Patologie epatobiliari

Dopo il trattamento con levofloxacin sono stati descritti casi di necrosi epatica con eventuale insufficienza epatica potenzialmente letale, soprattutto in pazienti affetti da gravi malattie concomitanti, es. sepsi (vedere paragrafo 4.8). Ai pazienti deve essere raccomandato di interrompere il trattamento e di contattare il loro medico curante nel caso in cui si sviluppino segni e sintomi di sofferenza epatica, come ad esempio anoressia, ittero, urine scure, prurito o addome sensibile alla palpazione.

“Staphylococcus aureus meticillino-resistente(MRSA)

La levofloxacin non è efficace contro le infezioni causate da MRSA (vedere paragrafo 5.1). Nelle sospette infezioni da MRSA, la levofloxacin deve essere associata a un agente approvato per il trattamento delle infezioni da MRSA.”

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto di altri medicinali su Levofloxacin Torrent compresse rivestite con film

Sali di ferro, antiacidi contenenti magnesio o alluminio

L'assorbimento di levofloxacin risulta significativamente ridotto quando Levofloxacin Torrent compresse rivestite con film viene somministrato in concomitanza con sali di ferro o antiacidi contenenti magnesio o alluminio. Si raccomanda pertanto che preparazioni contenenti cationi bivalenti o trivalenti, come i sali di ferro o gli antiacidi contenenti magnesio o alluminio, non siano somministrati 2 ore prima o dopo l'assunzione di Levofloxacin Torrent compresse rivestite con film (vedere paragrafo 4.2). Nessuna interazione è stata evidenziata con carbonato di calcio.

Sucralfato

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

Teofillina, fenbufen o antinfiammatori non steroidei simili

In uno studio clinico non sono state evidenziate interazioni farmacocinetiche tra levofloxacin e teofillina. Tuttavia, una marcata riduzione della soglia convulsiva cerebrale 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 della levofloxacin. La clearance renale della levofloxacin è risultata ridotta del 24% con cimetidina e del 34% con probenecid. 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 della levofloxacin non viene modificata in misura clinicamente rilevante quando la levofloxacin viene somministrata insieme ai seguenti farmaci: carbonato di calcio, digossina, glibenclamide e ranitidina.

Effetto di Levofloxacin Torrent compresse rivestite con film 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

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).

Altre forme di interazione

Cibo

Poiché non esistono interazioni di particolare rilevanza clinica con il cibo, le compresse di levofloxacin rivestite con film possono essere somistrate indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi di riproduzione sull'animale non hanno evidenziato specifici problemi (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, in assenza di dati nell'uomo ed a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinoloni alle cartilagini delle articolazioni portanti dell'organismo in crescita, Levofloxacin Torrent compresse rivestite con film non deve essere impiegato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

In assenza di dati nell'uomo ed a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinolonici alle cartilagini delle articolazioni portanti dell'organismo in crescita, Levofloxacin Torrent compresse rivestite con film non deve essere impiegato durante l'allattamento (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

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

Levofloxacin Torrent altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare 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 (es. durante la guida di automobili e l'uso di macchinari).

4.8 Effetti indesiderati

Le informazioni seguenti sono riconducibili a studi clinici effettuati su più di 5.000 pazienti e ad una vasta esperienza post-marketing.

Le reazioni avverse di seguito riportate sono descritte in accordo alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA.

Sono stati utilizzati i seguenti valori di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Infezioni ed infestazioni

Non comune: infezione micotica (e proliferazione di altri microrganismi resistenti)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: leucopenia, eosinofilia

Raro: trombocitopenia, neutropenia

Molto raro: agranulocitosi

Non nota: pancitopenia, anemia emolitica

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: shock anafilattico (vedere paragrafo 4.4)

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

Non nota: ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: anoressia

Molto raro: ipoglicemia, particolarmente nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi psichiatrici

Non comune: insonnia, nervosismo

Raro: reazioni psicotiche, depressione, stato confusionale, agitazione, ansia

Molto raro: reazioni psicotiche con comportamenti autolesivi, compresi ideazione o atti suicidi (vedere paragrafo 4.4), allucinazioni

Patologie del sistema nervoso

Non comune: capogiro, cefalea, sonnolenza

Raro: convulsioni, tremori, parestesie
Molto raro: neuropatia periferica sensoriale o sensomotoria, disgeusia inclusa ageusia, parosmia inclusa anosmia

Patologie dell'occhio

Molto raro: disturbi della vista

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: vertigini

Molto raro: riduzione dell'udito

Non nota: tinnito

Patologie cardiache

Raro: tachicardia

Non nota: aritmia ventricolare e torsioni di punta (particolarmente in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT), ECG con prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4 e 4.9).

Patologie vascolari

Raro: ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: broncospasmo, dispnea

Molto raro: polmonite allergica

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, nausea

Non comune: vomito, dolore addominale, dispepsia, flatulenza, costipazione

Raro: diarrea, talvolta con perdite ematiche, che in casi molto rari può essere segnale di una enterocolite, inclusa la colite pseudomembranosa

Patologie epatobiliari

Comune: aumento degli enzimi epatici (ALT - AST, fosfatasi alcalina, GGT)

Non comune: aumento della bilirubina ematica

Molto raro: epatite

Non nota: con levofloxacina sono stati riportati casi di ittero e gravi lesioni epatiche, inclusi casi di insufficienza epatica acuta, essenzialmente in pazienti con gravi patologie preesistenti (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: rash, prurito

Raro: orticaria

Molto raro: edema angioneurotico, reazioni di fotosensibilità

Non nota: necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, iperidrosi

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro: disturbi a carico dei tendini (vedere paragrafo 4.4), compresa tendinite (es. tendine di Achille), artralgia, mialgia

Molto raro: rottura del tendine (vedere paragrafo 4.4): questo effetto indesiderato può verificarsi entro 48 ore dall'inizio del trattamento ed essere bilaterale, indebolimento muscolare che può risultare di particolare rilevanza in soggetti affetti da miastenia grave

Non nota: rabdomiolisi

Patologie renali e urinarie

Non comune: aumento della creatinina ematica

Molto raro: insufficienza renale acuta (es. dovuta a nefrite interstiziale)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: astenia

Molto raro: piressia

Non nota: dolore (incluso mal di schiena, dolore toracico e alle estremità)

Altri effetti indesiderati associati con la somministrazione di fluorochinolonici includono:

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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 le compresse di levofloxacina rivestite con film 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.

Trattamento

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici chinolonici, fluorochinolonici

Codice ATC: J01MA12

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

Meccanismo d'azione

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

Rapporto FC/FD

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

Meccanismo di resistenza

Il principale meccanismo di resistenza è dovuto ad una mutazione in *gyr-A*. *In vitro* c'è resistenza crociata tra levofloxacina ed altri fluorochinolonici.

Dato il particolare meccanismo di azione, non c'è generalmente resistenza crociata tra levofloxacina ed altre classi di agenti antibatterici.

Breakpoint

I valori di MIC breakpoint (mg/l), raccomandati dall'EUCAST per la levofloxacina, in base ai quali si distinguono i microrganismi sensibili da quelli con sensibilità intermedia e quelli con sensibilità intermedia dai resistenti, sono riportati nella tabella successiva.

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

Patogeno	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 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> <i>M.catarrhalis</i> ²	≤ 1 mg/l	>1 mg/l
Breakpoint non correlati alla specie ³	≤ 1 mg/l	>2 mg/l

¹ Il breakpoint S/I è stato aumentato da 1,0 a 2,0 per evitare di separare la distribuzione di MIC "wild type". I breakpoint si riferiscono alla terapia ad alte dosi.

² I ceppi con i valori di MIC superiori al breakpoint S/I sono molto rari o non ancora riportati. In questi casi i test di identificazione e di sensibilità antimicrobica devono

essere ripetuti su ciascun ceppo isolato e se il risultato è confermato, il ceppo deve essere inviato al laboratorio di riferimento.

³ I valori di breakpoint non correlati alla specie sono stati determinati soprattutto sulla base di dati di farmacocinetica/farmacodinamica e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC di specifiche specie. Questi valori sono da utilizzare solo per le specie alle quali non è stato assegnato un breakpoint specifico e non per quelle specie dove i test di sensibilità non sono raccomandati o per le quali non c'è sufficiente evidenza che le specie in questione sono un buon target (*Enterococcus*, *Neisseria*, anaerobi Gram-negativi).

Spettro antibatterico

La prevalenza delle resistenze per specie selezionate può variare geograficamente e con il tempo. È auspicabile avere informazioni locali sulla resistenza, particolarmente quando devono essere trattate infezioni gravi. In base alle necessità, è opportuno consultare un esperto nei casi in cui la prevalenza locale dei fenomeni di resistenza è tale da mettere in dubbio l'utilità del prodotto in almeno alcuni tipi di infezioni.

Specie comunemente sensibili

Batteri aerobi Gram-positivi

*Staphylococcus aureus** *meticillino-sensibile*
Staphylococcus spp. coagulasi negativo meticillino-sensibile,
Staphylococcus spp., incluso Staphylococcus saprophyticus
Streptococchi

Batteri aerobi Gram-negativi

Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae *
Haemophilus para-influenzae *
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae *
*Legionella pneumophila**
Moraxella catarrhalis *
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Batteri anaerobi

Clostridium perfringens
Fusobacterium
Prevotella(\$),
Propionibacterium

Altri

Chlamydophila pneumoniae *
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis
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
Staphylococcus spp. coagulasi negativo meticillino-resistente

Batteri aerobi Gram-negativi

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

Batteri anaerobi

Peptostreptococcus

Specie naturalmente resistenti

Batteri aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecium

Batteri aerobi Gram-negativi

Burkholderia cepacia

Batteri anaerobi

Bacteroides
Clostridium difficile

* L'efficacia clinica è stata dimostrata nei ceppi sensibili isolati nelle indicazioni cliniche approvate.

\$ sensibilità intermedia naturale

Altre informazioni

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Somministrata per via orale, la levofloxacina è assorbita rapidamente e quasi completamente; il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto entro 1 ora. La biodisponibilità assoluta è pari al 100% circa.

Il cibo ha poco effetto sull'assorbimento della levofloxacina.

Distribuzione

Il legame della levofloxacina con proteine sieriche è pari a circa il 30-40%. Vi è un accumulo trascurabile con dosi multiple di 500 mg somministrate una volta al giorno, mentre un accumulo modesto, ma prevedibile, di levofloxacina si è riscontrato dopo somministrazione di 500 mg due volte al giorno. Lo steady-state viene raggiunto in circa 3 giorni.

Penetrazione nei tessuti e nei liquidi dell'organismo

Penetrazione nella mucosa bronchiale e nei liquidi degli epitelii di rivestimento

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

Penetrazione nel tessuto polmonare

La concentrazione massima di levofloxacina dopo 500 mg per via orale nel tessuto polmonare risulta di circa 11,3 µg/g. Tale concentrazione viene raggiunta in 4-6 ore dalla somministrazione ed è superiore in misura consistente a quella plasmatica.

Penetrazione nel liquido delle bolle

La massima concentrazione di levofloxacina (circa 4 e 6,7 µg/ml) nel liquido delle bolle si raggiunge 2-4 ore dopo la somministrazione e dopo 3 giorni di trattamento con 500 mg una volta o due volte al giorno, rispettivamente.

Penetrazione nel liquido cerebrospinale

La levofloxacina presenta una scarsa penetrazione nel liquido cerebrospinale.

Penetrazione nel tessuto prostatico

Dopo somministrazione orale di levofloxacin 500 mg una volta al giorno per tre giorni, la concentrazione media nel tessuto prostatico è di 8,7 µg/g, 8,2 µg/g e 2,0 µg/g, rispettivamente dopo 2, 6 e 24 ore; il rapporto medio delle concentrazioni prostata/plasma è di 1,84.

Concentrazione nelle urine

Le concentrazioni medie nelle urine 8-12 ore dopo una dose singola per via orale di levofloxacin 150, 300 o 500 mg sono rispettivamente di 44 mg/l, 91 mg/l e 200 mg/l.

Metabolismo

La levofloxacin viene metabolizzata in piccolissima parte nei metaboliti 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 in modo relativamente lento ($t_{1/2}$: 6-8 ore). L'escrezione è prevalentemente renale (> 85% della dose somministrata).

L'assenza di differenze farmacocinetiche maggiori per la levofloxacin in seguito a somministrazione orale o endovenosa suggerisce che le vie di somministrazione, orale ed endovenosa, sono intercambiabili.

Linearità

La levofloxacin mostra una farmacocinetica lineare nell'ambito compreso tra 50 a 600 mg.

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:

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

Soggetti anziani

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

Differenza tra i sessi

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

La dose letale mediana (DL_{50}) ottenuta nel topo e nel ratto dopo somministrazione per via orale di levofloxacin è risultata compresa tra 1.500-2.000 mg/kg.

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

Tossicità a dosi ripetute

Studi della durata di 1 e 6 mesi con somministrazione orale (gavage) sono stati condotti nel ratto e nella scimmia. Le dosi erano di 50, 200, 800 mg/kg/die e 20, 80, 320 mg/kg/die per la durata di 1 mese e 6 mesi nel ratto e di 10, 30, 100 mg/kg/die e 10, 25, 62,5 mg/kg/die per la durata di 1 mese e 6 mesi nella scimmia.

Segni minori di reazione al trattamento sono stati osservati nel ratto principalmente alle dosi di 200 mg/kg/die ed oltre, con leggeri effetti relativi alla riduzione di consumo del cibo ed a modeste alterazioni dei parametri ematologici e biochimici. In questi studi il NOEL (No Observed Adverse Effect Level) è stato calcolato pari a 200 mg/kg/die e 20 mg/kg/die somministrati rispettivamente dopo 1 mese e 6 mesi.

La tossicità dopo somministrazione orale di 100 mg/kg/die nella scimmia è risultata minima, con riduzione del peso corporeo accompagnata da salivazione, diarrea e diminuzione del pH urinario in alcuni animali a tale dose. Nessun segno di tossicità è stato evidenziato negli studi a 6 mesi. Il NOEL è stato calcolato pari a 30 mg/kg/die e 62,5 mg/kg/die rispettivamente dopo 1 mese e 6 mesi di terapia.

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

Tossicità riproduttiva

La levofloxacin non ha compromesso la fertilità o la riproduzione nel ratto a dosi di 360 mg/kg/die somministrate per via orale o a dosi fino a 100 mg/kg/die somministrate per via endovenosa.

La levofloxacin non è risultata teratogena nel ratto fino a dosi orali di 810 mg/kg/die o per via endovenosa a dosi di 160 mg/kg/die. Effetti teratogeni non sono stati osservati nel coniglio trattato per via orale fino a dosi di 50 mg/kg/die o trattato per via endovenosa fino a dosi di 25 mg/kg/die.

La levofloxacin non ha avuto effetti sulla fertilità ed il solo effetto sul feto è stato il ritardo della maturazione a causa della tossicità materna.

Genotossicità

La levofloxacin non ha indotto mutazioni geniche nelle cellule batteriche o di mammiferi, ma ha indotto aberrazioni cromosomiche *in vitro* nelle cellule polmonari di criceto cinese a dosi pari o superiori a 100 µg/ml, in assenza di attivazione metabolica. I test *in vivo* (micronucleo, scambi tra cromatidi fratelli, sintesi di DNA non programmata, test del dominante letale) non hanno evidenziato alcun potenziale genotossico.

Potenziale fototossico

Studi sul topo dopo somministrazione orale o endovenosa hanno evidenziato un'attività fototossica della levofloxacin solo a dosi molto elevate. La levofloxacin non ha mostrato alcuna potenziale attività genotossica nei test di fotomutagenesi, mentre ha ridotto lo sviluppo dei tumori in un test di fotocancerogenesi.

Potenziale cancerogeno

Nessuna evidenza di potenziale cancerogeno è stata osservata negli studi sul ratto trattato a dosi di 0, 10, 30 e 100 mg/kg/die nella dieta per due anni.

Tossicità sulle articolazioni

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Ipromellosa

Cellulosa microcristallina

Crospovidone (tipo B)

Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa

Macrogol 400

Polisorbato 80

Diossido di titanio (E171)

Ferro ossido rosso (E172)

Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

36 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/PVC (film in PVC trasparente sigillato con foglio di alluminio stampato di copertura)

Dimensioni delle confezioni: 3, 5, 7, 10, 50 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Torrent Pharma GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
Germania

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

040519011/M "250 mg compresse rivestite con film" 3 compresse in blister AL/PVC

040519023/M "250 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister AL/PVC

040519035/M "250 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister AL/PVC

040519047/M "250 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister AL/PVC

040519050/M "250 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister AL/PVC

040519062/M "500 mg compresse rivestite con film" 3 compresse in blister AL/PVC

040519074/M "500 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister AL/PVC

040519086/M "500 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister AL/PVC

040519098/M "500 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister AL/PVC

040519100/M "500 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister AL/PVC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

17 MAGGIO 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Settembre 2011