

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levofloxacin Aurobindo 250 mg compresse rivestite con film

Levofloxacin Aurobindo 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di levofloxacin come levofloxacin emiidrata.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Levofloxacin Aurobindo 250 mg:

Comprese di colore rosa, a forma di capsula, biconvesse, rivestite con film con impresso "1" e "5" separati da linea di incisione su un lato e "T" sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Levofloxacin Aurobindo 500 mg:

Comprese di colore rosa, a forma di capsula, biconvesse, rivestite con film con impresso "1" e "4" separati da linea di incisione su un lato e "T" sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

Per le infezioni sopra menzionate Levofloxacin Aurobindo 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 Aurobindo può essere usato anche per completare un ciclo di terapia in pazienti che hanno mostrato un miglioramento durante il trattamento iniziale con levofloxacin per via endovenosa.

Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali all'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Levofloxacin Aurobindo compresse può essere usato anche per completare un ciclo di terapia in pazienti che hanno mostrato un miglioramento durante il 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 Aurobindo:

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

Indicazioni	Dosi giornaliere totali (in relazione alla gravità)	Durata del trattamento (in relazione alla gravità)
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
Infezioni complicate delle vie urinarie	500 mg una volta al giorno	7 - 14 giorni
Cistite non complicata	250 mg una volta al giorno	3 giorni
Prostatite batterica cronica	500 mg una volta al giorno	28 giorni
Infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli	500 mg una o due volte al giorno	7 - 14 giorni
Inalazione di Antrace	500 mg una volta al giorno	8 settimane

Popolazioni speciali

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

Regime di dosaggio			
	250 mg / 24 h	500 mg / 24 h	500 mg / 12 h
Clearance della creatinina	prima dose: 250 mg	prima dose: 500 mg	prima dose: 500 mg
50-20 ml/min	dosi successive: 125 mg / 24 h	dosi successive: 250 mg / 24 h	dosi successive: 250 mg / 12 h
19-10 ml/min	dosi successive: 125 mg / 48 h	dosi successive: 125 mg / 24 h	dosi successive: 125 mg / 12 h
<10 ml/min (incluse emodialisi e CAPD)*	dosi successive: 125 mg / 48 h	dosi successive: 125 mg / 24 h	dosi successive: 125 mg / 24 h

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

Funzionalità epatica compromessa

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

Popolazione anziana

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

Levofloxacin Aurobindo è controindicato nei bambini e negli adolescenti nel periodo della crescita (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Le compresse di Levofloxacina Aurobindo devono essere inghiottite senza essere masticate con un quantitativo sufficiente di liquido. Possono essere divise alla linea di frattura per aggiustare la dose. Le compresse possono essere assunte durante i pasti o lontano dai pasti. Le compresse di Levofloxacina Aurobindo devono essere prese 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 Aurobindo non deve essere somministrato:

- in pazienti con ipersensibilità alla levofloxacina o ad altri chinolonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- in pazienti con epilessia.
- in pazienti con anamnesi di affezioni tendinee correlate alla somministrazione di fluorochinolonici.
- in bambini o adolescenti nel periodo della crescita.
- in gravidanza.
- nelle donne che allattano al seno.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Si può usare levofloxacina nel trattamento della sinusite batterica acuta e nella 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 dati esperimenti negli animali unitamente a dati limitati nell'uomo. I medici prescrittori devono fare riferimento ai documenti di consenso nazionali e / o internazionali sul trattamento dell'antrace.

Tendinite e rottura del tendine

La tendinite può manifestarsi raramente. Essa coinvolge più frequentemente il tendine di Achille e può portare alla 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 segnalate 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 associata a Clostridium difficile

La diarrea, in particolare se grave, persistente e / o con sanguinamento, durante o dopo la terapia con levofloxacina (anche diverse settimane dopo il trattamento), può essere sintomatica della malattia da *Clostridium difficile* (CDAD). La gravità 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 sviluppino 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 sono controindicati i medicinali anti-peristaltici.

Pazienti predisposti a crisi convulsive

I chinolonici 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 chinolonici, deve essere usata con estrema cautela in pazienti predisposti ad attacchi convulsivi o in trattamento concomitante con principi attivi che abbassano la soglia convulsiva cerebrale, come la teofillina (vedere paragrafo 4.5). In caso di convulsioni (vedere paragrafo 4.8), il trattamento con levofloxacina deve essere interrotto.

Pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

I pazienti con difetti latenti o accertati dell'attività della glucosio-6-fosfato deidrogenasi possono essere predisposti a reazioni emolitiche quando vengono trattati con antibiotici 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 la levofloxacina viene escreta principalmente per via renale, la dose di levofloxacina deve essere corretta nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni di ipersensibilità

La levofloxacina può causare gravi reazioni di ipersensibilità, potenzialmente fatali (ad 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 gli opportuni trattamenti d'emergenza.

Gravi reazioni bollose

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

Disglicemia

Come con tutti i chinolonici, sono stati segnalati disturbi della glicemia, inclusa sia ipoglicemia che iperglicemia, solitamente in pazienti diabetici che sono in trattamento concomitante con ipoglicemizzanti orali (ad esempio glibenclamide) o con insulina. Sono stati segnalati 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 alla luce solare intensa o a raggi U.V. artificiali (es. lampada solare, solarium) durante il trattamento e per 48 ore dopo la fine del trattamento al fine di evitare l'insorgenza di fotosensibilizzazione.

Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

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

Reazioni psicotiche

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

Prolungamento dell'intervallo QT

I fluorochinoloni, inclusa levofloxacina, devono essere somministrati con cautela nei pazienti con noti fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT come ad esempio:

- congenita sindrome del QT lungo
- assunzione contemporanea di farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QT (ad esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici),
- squilibrio elettrolitico non compensato (ad esempio ipokaliemia, ipomagnesiemia)
- malattie cardiache (ad esempio insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia)

I pazienti anziani e le donne possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano il QTc. Pertanto si deve esercitare cautela quando si usano fluorochinoloni, inclusa levofloxacina, in queste popolazioni. (vedere paragrafo 4.2 *Anziani* e paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9).

Neuropatia periferica

In pazienti che assumono fluorochinoloni, inclusa levofloxacina, sono state segnalate neuropatia periferica sensoriale e neuropatia periferica motoria e sensoriale, che possono 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

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

Esacerbazione della miastenia gravis

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

Disturbi della vista

Se la visione diviene offuscata o si verifica un qualsiasi effetto agli 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. Qualora durante la terapia si verificasse superinfezione, devono essere adottate misure appropriate.

Interferenza con le analisi di laboratorio

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto di altri prodotti medicinali sulla levofloxacin

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

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

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

Sucralfato

Il sucralfato riduce significativamente la biodisponibilità di levofloxacin, in caso di somministrazione concomitante. Se il paziente viene trattato in concomitanza con sucralfato e levofloxacin, è meglio somministrare il sucralfato 2 ore dopo la somministrazione di levofloxacin (vedere paragrafo 4.2).

Teofillina, fenbufen o antiinfiammatori non steroidei simili

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

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

Probenecid e cimetidina

Probenecid e cimetidina hanno dimostrato un effetto statisticamente significativo sulla eliminazione di levofloxacin. La clearance renale della levofloxacin è risultata ridotta con cimetidina (24%) e con probenecid (34%). Questo avviene perché entrambi i farmaci sono capaci di bloccare l'escrezione di levofloxacin a livello dei tubuli renali. Tuttavia, è improbabile che alle dosi testate nello studio clinico, le differenze statisticamente significative a livello cinetico abbiano rilevanza clinica.

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

Altre informazioni rilevanti

Studi di farmacologia clinica hanno dimostrato che la farmacocinetica di levofloxacin non porta ad alcuna modifica di rilevanza clinica quando viene somministrata insieme ai seguenti farmaci: calcio carbonato, digossina, glibenclamide, ranitidina

Effetto della levofloxacin su altri prodotti medicinali

Ciclosporina

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

Antagonisti della vitamina K

Nei pazienti trattati con levofloxacin in associazione a un antagonista della vitamina K (ad es. warfarin), si sono osservati aumenti dei valori dei test di coagulazione (tempo di protrombina/INR) e/o di sanguinamento, anche gravi. Per questa ragione, occorre monitorare i test di coagulazione nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che notoriamente prolungano l'intervallo QT

La levofloxacin, come altri fluorochinoloni, deve essere somministrata con cautela nei pazienti trattati con medicinali che notoriamente prolungano l'intervallo QT (ad 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, 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

Non esistono interazioni di rilevanza clinica con il cibo. La levofloxacin può pertanto essere somministrata indipendentemente dall'assunzione di cibo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sono disponibili 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 di dati sperimentali che suggeriscono un rischio di danno da fluorochinoloni alle cartilagini che sostengono il peso dell'organismo in crescita, levofloxacin non deve essere impiegata in donne in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Levofloxacin Aurobindo è controindicato in donne che allattano al seno. Le informazioni disponibili sull'escrezione di levofloxacin nel latte umano sono insufficienti, tuttavia altri fluorochinoloni sono escreti nel latte umano. In assenza di dati nell'uomo ed a causa di dati sperimentali che suggeriscono un rischio di danno da fluorochinoloni alle cartilagini che sostengono il peso 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. la guida di veicoli o l'uso di macchinari).

4.8 Effetti indesiderati

Le informazioni sotto riportate si basano su studi clinici effettuati su più di 8.300 pazienti e ad ampie esperienze di post-marketing.

Le frequenze sono definite usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non noto (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.

Classificazione per sistemi e organi	Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
---	---	--	---	--

Infezioni e infestazioni		Infezione micotica inclusa infezione da Candida Patogeni resistenti		
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia, Eosinofilia.	Trombocitopenia, Neutropenia.	Pancitopenia Agranulocitosi Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario			Angioedema Ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Shock anafilattico ^a Shock anafilattoide ^a (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Ipoglicemia, particolarmente nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4).	Iperglicemia Coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Ansia Stato confusionale Nervosismo	Reazioni psicotiche (con ad es. allucinazione, paranoia) Depressione Agitazione Sogni anormali Incubi	Disordini psicotici, con comportamenti autolesivi compresi ideazione suicidaria o tentativo di suicidio (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiri	Sonnolenza Tremore Disgeusia	Convulsioni (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) Parestesia	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 visivi come 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			Ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea		Broncospasmo Polmonite allergica
Patologie gastrointestinali	Diarrea Vomito Nausea	Dolore addominale Dispepsia Flatulenza Stipsi		Diarrea emorragica che in casi molto rari può essere segnale di una enterocolite inclusa la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4) Pancreatite
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici (ALT - AST, fosfatasi alcalina, gamma- GGT)	Aumenti della bilirubina ematica		Ittero e gravi lesioni epatiche, inclusi casi di insufficienza epatica acuta letale, essenzialmente in pazienti con gravi patologie preesistenti (vedere paragrafo 4.4). Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash Prurito Orticaria Iperidrosi		Necrolisi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson Eritema multiforme Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4) Vasculite leucocitoclastica Stomatite
Patologie del sistema 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	Rabdomiolisi Rottura del tendine (es. Tendine di Achille) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) Rottura dei legamenti Rottura muscolare Artrite

			(vedere paragrafo 4.4)	
Patologie renali e urinarie		Aumento della creatininemia	Insufficienza renale acuta (ad esempio dovuta a nefrite interstiziale)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia	Piressia	Dolore (incluso mal di schiena, dolore toracico e alle estremità)

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

^b Le reazioni muco-cutanee possono qualche volta verificarsi anche dopo la prima dose

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

- attacchi di porfiria in pazienti con porfiria

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>**4.9**

Sovradosaggio

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Levofloxacina è un antibatterico sintetico appartenente alla classe dei fluorochinoloni ed è l'enantiomero levogiro del racemo attivo ofloxacina.

Meccanismo d'azione

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

Meccanismo di resistenza

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.

Si osserva resistenza crociata tra levofloxacin ed altri fluorochinolonici. Per il particolare meccanismo d'azione, non vi è generalmente resistenza crociata tra levofloxacin ed altre classi di agenti antibatterici.

Breakpoints

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

Breakpoints clinici di MIC EUCAST per la levofloxacin (versione 2.0, 01-01-2012):

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

1. I breakpoints per levofloxacin sono correlati alla terapia ad alte dosi.

2. Si possono verificare bassi livelli di resistenza ai fluorochinolonici (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 di 500 mg x 1 e 500 mg x 2 e a una dose endovenosa da 500 mg x 1 a 500 mg x 2

La prevalenza delle resistenze per le specie selezionate può variare geograficamente e con il tempo. È auspicabile avere informazioni sulla prevalenza locale di resistenze particolarmente quando devono essere trattate infezioni gravi.

Secondo 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 medicinale in almeno alcuni tipi di infezioni.

Specie comunemente sensibili

Batteri Aerobi Gram-positivi

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus sensibile alla meticillina
Staphylococcus saprophyticus
Streptococci, gruppo C e G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Batteri Aerobi Gram- negativi

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

Batteri Anaerobi

Peptostreptococcus

Altri

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis

LEGIONELLA PNEUMOPHILA

Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema

Batteri Aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus resistente alla meticillina[#]
Staphylococcus spp coagulasi negativo

Batteri Aerobi Gram- negativi

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

Batteri Anaerobi

Bacteroides fragilis

Ceppi intrinsecamente resistenti

Batteri Aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecium

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Somministrata per via orale, levofloxacin è rapidamente e quasi completamente assorbita con una concentrazione al picco plasmatico che si ottiene in 1 - 2 ore. La biodisponibilità assoluta è pari al 99 - 100%.

Il cibo ha poco effetto sull'assorbimento di levofloxacin.

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

Distribuzione

Circa il 30 - 40% di levofloxacin è legato alle proteine del siero.

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

Penetrazione nei tessuti e nei liquidi dell'organismo

È 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.

Metabolismo

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

Eliminazione

Dopo somministrazione orale ed endovenosa di levofloxacin, questa viene eliminata dal plasma relativamente lentamente ($t_{1/2}$: 6 - 8 h). L'escrezione è principalmente renale (> 85% della dose somministrata).

La clearance apparente corporea totale media di levofloxacin dopo una dose singola di 500 mg è di $175 \pm 29,2$ 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 mostra una farmacocinetica lineare entro un range da 50 a 600 mg.

Popolazioni speciali

Soggetti con insufficienza renale

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

Farmacocinetica nell'insufficienza renale dopo una singola dose di 500 mg per via orale

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 levofloxacinina tra soggetti giovani e anziani eccetto quelle associate con variazioni nella clearance della creatinina.

Differenza tra i sessi

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Levofloxacinina non ha causato compromissione della fertilità o della capacità riproduttiva nei ratti e il suo solo effetto sui feti è stata una ritardata maturazione come risultato della tossicità materna.

Levofloxacinina non ha indotto mutazioni geniche sulle cellule batteriche o di mammiferi, ma ha indotto aberrazioni cromosomiche *in vitro* sulle cellule di polmone di criceto cinese. Questi effetti possono essere attribuiti alla inibizione della topoisomerasi II. I test *in vivo* (micronucleo, scambio di cromatidi cellulari, sintesi del DNA non programmato, test letale dominante) non evidenziano alcun potenziale genotossico. Studi nel topo hanno evidenziato un'attività fototossica di levofloxacinina solo a dosi molto elevate. Levofloxacinina non ha mostrato alcun potenziale genotossico in un saggio di fotomutagenicità e ha ridotto lo sviluppo di tumori in uno studio fotocarcinogenicità.

Come per altri fluorochinoloni, levofloxacinina ha evidenziato alcuni effetti sulle cartilagini (bolle e cavità) in ratti e cani. Questi risultati sono stati più marcati negli animali giovani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Croscarmellosa sodica
Cellulosa microcristallina
Ipromellosa
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol (PEG 400)
Talco
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Levofloxacin Aurobindo 250 mg:

Bliester in PVC/Aclar-alluminio contenenti 3, 5, 7, 8, 10, 50, 100 e 200 compresse rivestite con film.
Flacone in HDPE contenente 50 e 1000 compresse rivestite con film.

Levofloxacin Aurobindo 500 mg:

Bliester in PVC/Aclar-alluminio contenenti 1,3, 5, 7, 8, 10,14, 50, 100 e 200 compresse rivestite con film.
Flacone in HDPE contenente 50 e 1000 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

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Via S. Giuseppe 102
21047 Saronno (VA)
Italia

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

AIC N° 040941015 - "250 mg compresse rivestite con film" 3 compresse in blister PVC/Aclar-AL
AIC N° 040941027 - "250 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister PVC/Aclar-AL
AIC N° 040941039 - "250 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/Aclar-AL
AIC N° 040941041 - "250 mg compresse rivestite con film" 8 compresse in blister PVC/Aclar-AL
AIC N° 040941054 - "250 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/Aclar-AL
AIC N° 040941066 - "250 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/Aclar-AL
AIC N° 040941078 - "250 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/Aclar-AL
AIC N° 040941080 - "250 mg compresse rivestite con film" 200 compresse in blister PVC/Aclar-AL
AIC N° 040941092 - "500 mg compresse rivestite con film" 200 compresse in blister PVC/Aclar-AL
AIC N° 040941104 - "500 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/Aclar-AL
AIC N° 040941116 - "500 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/Aclar-AL
AIC N° 040941128 - "500 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/Aclar-AL
AIC N° 040941130 - "500 mg compresse rivestite con film" 8 compresse in blister PVC/Aclar-AL
AIC N° 040941142 - "500 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/Aclar-AL
AIC N° 040941155 - "500 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister PVC/Aclar-AL
AIC N° 040941167 - "500 mg compresse rivestite con film" 3 compresse in blister PVC/Aclar-AL
AIC N° 040941179 - "500 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in flacone HDPE
AIC N° 040941181 - "500 mg compresse rivestite con film" 1000 compresse in flacone HDPE
AIC N° 040941193 - "250 mg compresse rivestite con film" 1000 compresse in flacone HDPE
AIC N° 040941205 - "250 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09/02/2012

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco