

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levofloxacin Macleods 250 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compresse rivestite con film, di colore rosa, a forma di capsula, biconvesse, marcate con "ML" e "62" ai lati della linea di divisione più profonda su un lato e con una linea di divisione sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in parti uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Levofloxacin Macleods è indicata negli adulti per il trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafo 4.4 e 5.1):

- Sinusite batterica acuta.
- Esacerbazioni acute di bronchite cronica.
- Polmonite acquisita in comunità.
- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli.

Per le infezioni sopra menzionate Levofloxacin Macleods deve essere usata solo quando è considerato inappropriato l'uso degli agenti antibatterici comunemente raccomandati per la terapia iniziale di queste infezioni.

- Cistiti non complicate (vedere paragrafo 4.4).
- Pielonefriti e infezioni complicate del tratto urinario (vedere paragrafo 4.4).
- Prostatite batterica cronica.
- Inalazione da Antrace: profilassi post-esposizione e trattamento curativo (vedere paragrafo 4.4.).

Levofloxavina Macleods può essere utilizzato anche per completare un ciclo di terapia in pazienti che hanno mostrato un miglioramento durante il trattamento iniziale con levofloxacinina per via endovenosa.

Si dovrebbero prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'utilizzo appropriato degli agenti antibatterici.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Levofloxacinina Macleods va somministrata una o due volte al giorno. Il dosaggio dipende dal tipo e dalla gravità dell'infezione, nonché dalla suscettibilità del patogeno causale presunto.

Levofloxavina Macleods può essere utilizzato anche per completare un ciclo di terapia in pazienti che hanno mostrato miglioramento durante il trattamento iniziale con levofloxacinina per via endovenosa; considerata la bioequivalenza delle forme parenterali e orali, può essere usato lo stesso dosaggio. Posologia

Può essere fornita la seguente raccomandazione sulla posologia di Levofloxacinina Macleods:

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

<b>Indicazione</b>	<b>Regime posologico quotidiano</b> <i>(in base alla gravità)</i>	<b>Durata del trattamento</b> <i>(in base alla gravità)</i>
Sinusite batterica acuta	500 mg una volta al giorno	10-14 giorni
Esacerbazioni batteriche acute di bronchite cronica	500 mg una volta al giorno	7-10 giorni
Polmonite acquisita in comunità	500 mg una o due volte al giorno	7-14 giorni
Cistiti non complicate	250 mg una volta al giorno	3 giorni
Infezioni complicate del tratto urinario	500 mg una volta al giorno	7-14 giorni
Pielonefriti	500 mg una volta al giorno	7-10 giorni
Prostatite batterica cronica	500 mg una volta al giorno	28 giorni
Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli	500 mg una o due volte al giorno	7-14 giorni
Inalazione da Antrace	500 mg una volta al giorno	8 settimane

## Popolazioni speciali

*Funzionalità renale ridotta (clearance della creatinina  $\leq$  50 ml/min)*

	<b>Regime posologico</b>		
	<b>250 mg/2 4 h</b>	<b>500 mg/24 h</b>	<b>500 mg/12 h</b>
<b>Clearance della creatinina</b>	<i>prima dose:</i> 250 mg	<i>prima dose:</i> 500 mg	<i>prima dose:</i> 500 mg
50-20 ml/min	<i>quindi:</i> 125 mg/24 h	<i>quindi:</i> 250 mg/24 h	<i>quindi:</i> 250 mg/12 h
19-10 ml/min	<i>quindi:</i> 125 mg /48 h	<i>quindi:</i> 125 mg /24 h	<i>quindi:</i> 125 mg /12 h
< 10 ml/min (includere emodialisi e CAPD) <sup>1</sup>	<i>quindi:</i> 125 mg /48 h	<i>quindi:</i> 125 mg /24 h	<i>quindi:</i> 125 mg /24 h

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

## Funzionalità epatica compromessa

Non è richiesto alcun aggiustamento posologico dato che la levofloxacina non viene metabolizzata in misura significativa dal fegato e viene prevalentemente escreta dai reni.

## Popolazione anziana

Non è richiesto alcun aggiustamento posologico nell'anziano, salvo quanto imposto dalla valutazione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4 "Tendinite e rottura del tendine" e "Prolungamento dell'intervallo QT").

## Popolazione pediatrica

Levofloxacina Macleods è controindicata nei bambini e negli adolescenti nell'età della crescita (vedere paragrafo 4.3).

## Modo di somministrazione

Levofloxacina Macleods va ingerita senza masticare e con una sufficiente quantità di liquido. Può essere frazionata lungo la linea di divisione per adattare il dosaggio. Le compresse possono essere prese durante i pasti o nell'intervallo tra un pasto e l'altro. Levofloxacina Macleods va presa almeno due ore prima o due ore dopo la somministrazione di sali di ferro, sali di zinco, antiacidi contenenti magnesio o alluminio, oppure didanosina (solo formulazioni di didanosina con tampone contenente

alluminio o magnesio) e sucralfato, in quanto si può verificare una riduzione dell'assorbimento (vedere paragrafo 4.5).

#### 4.3 **Controindicazioni**

Levofloxacina Macleods non deve essere utilizzata:

- nei pazienti ipersensibili alla levofloxacina, ad altri chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- nei pazienti epilettici;
- nei pazienti con anamnesi di disturbi dei tendini correlati alla somministrazione di fluorochinolone;
- nei bambini o negli adolescenti nell'età della crescita;
- durante la gravidanza;
- nelle donne che allattano al seno.

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

##### *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA)

Lo *S. aureus* meticillino-resistente esprime molto comunemente resistenza crociata ai fluorochinoloni, compresa la levofloxacina. La levofloxacina non è quindi raccomandata per il trattamento delle infezioni note o sospette da MRSA, a meno che i risultati di laboratorio non abbiano confermato la sensibilità del microrganismo alla levofloxacina (e gli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento delle infezioni da MRSA sono considerati inappropriati).

La levofloxacina può essere usata nel trattamento della sinusite batterica acuta e nell'esacerbazione acuta della bronchite cronica quando queste infezioni sono state adeguatamente diagnosticate.

La resistenza ai fluorochinoloni da parte dell'*E. coli* - il patogeno più comune coinvolto nelle infezioni delle vie urinarie - varia nell'Unione Europea. Si consiglia ai prescrittori di tenere in considerazione la prevalenza locale della resistenza dell'*E. coli* ai fluorochinoloni.

Inalazione da Antrace: l'uso nell'uomo si basa sui dati di sensibilità *in vitro* del *Bacillus anthracis* e sui dati sperimentali degli animali insieme a dati limitati nell'uomo. I medici devono fare riferimento ai documenti di consenso nazionale e/o internazionale relativi al trattamento dell'antrace.

##### *Tendinite e rottura del tendine*

Raramente può verificarsi una tendinite. Essa coinvolge più spesso il tendine di Achille e può determinarne la rottura. La tendinite e la rottura del tendine, a volte bilaterale, possono verificarsi entro 48 ore dall'inizio del trattamento con levofloxacina e sono stati segnalati fino a molti mesi dopo l'interruzione del trattamento. Il rischio di tendinite e rottura del tendine è aumentato nei pazienti al di sopra dei 60 anni, nei pazienti trattati con dosi giornaliere di 1000 mg e nei pazienti sotto trattamento con corticosteroidi. Negli anziani la dose giornaliera deve essere

aggiustata in base alla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2). E' quindi necessario uno stretto monitoraggio in caso di prescrizione di levofloxacina a questi pazienti. Tutti i pazienti devono consultare il medico se sperimentano sintomi di tendinite. Se si sospetta una tendinite, il trattamento con levofloxacina deve essere interrotto immediatamente e iniziata la terapia appropriata (ad es. immobilizzazione) per il tendine colpito (vedere paragrafo 4.3 e 4.8).

#### *Malattia associata a Clostridium difficile*

La diarrea, soprattutto se grave, persistente e/o con tracce di sangue, durante o dopo il trattamento con levofloxacina (anche diverse settimane dopo il trattamento), può essere sintomatica di una malattia associata a *Clostridium difficile* (CDAD). CDAD può variare in gravità da lieve a pericolosa per la vita, la cui forma più grave è la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.8). È dunque importante considerare questa diagnosi nei pazienti che sviluppano diarrea grave durante o dopo il trattamento con levofloxacina. Se si sospetta o viene confermata CDAD la levofloxacina deve essere immediatamente interrotta e deve essere iniziato un trattamento appropriato senza ritardi. In questa situazione clinica i medicinali antiperistaltici sono controindicati.

#### *Pazienti predisposti alle crisi convulsive*

I chinoloni possono abbassare la soglia convulsiva e possono provocare convulsioni. Levofloxacina è controindicata nei pazienti con anamnesi di epilessia (vedere paragrafo 4.3) e, come con gli altri chinoloni, va usata con estrema cautela nei pazienti predisposti alle crisi convulsive, o sotto trattamento concomitante con principi attivi che abbassano la soglia convulsiva cerebrale, come ad esempio la teofillina (vedere paragrafo 4.5). In caso di crisi convulsive (vedere paragrafo 4.8) interrompere il trattamento con levofloxacina.

#### *Pazienti con carenza di G-6-fosfato deidrogenasi*

I pazienti con difetti latenti o effettivi nell'attività della glucosio-6-fosfato deidrogenasi possono avere un rischio maggiore di reazioni emolitiche quando trattati con agenti antibatterici chinolonici. Pertanto, se la levofloxacina deve essere usata in questi pazienti, deve essere monitorata la potenziale insorgenza dell'emolisi.

#### *Pazienti con danno renale*

Dato che la levofloxacina viene escreta principalmente dai reni, la dose di Levofloxacina Macleods deve essere aggiustata nei pazienti con danno renale (vedere paragrafo 4.2).

#### *Reazioni da ipersensibilità*

La levofloxacina può causare reazioni da ipersensibilità gravi e potenzialmente fatali (ad es. dall'angioedema fino allo shock anafilattico), che seguono talvolta la dose iniziale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono interrompere immediatamente il trattamento e

contattare il medico o la guardia medica perché possano avviare le misure di emergenza appropriate.

#### *Gravi reazioni bollose*

Casi di reazioni cutanee bollose gravi quali sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi epidermica tossica sono stati segnalati con levofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni cutanee e/o della mucosa, si deve consigliare ai pazienti di contattare il proprio medico immediatamente prima di continuare il trattamento.

#### *Disglicemia*

Come per tutti i chinoloni, sono stati riferiti disturbi del glucosio ematico, inclusa sia la ipoglicemia che la iperglicemia, solitamente nei pazienti diabetici che ricevono un trattamento concomitante con agenti ipoglicemizzanti orali (ad es. glibenclamide) o insulina. Sono stati segnalati casi di coma ipoglicemico. Nei pazienti diabetici si raccomanda di monitorare accuratamente la glicemia (vedere paragrafo 4.8).

#### *Prevenzione della fotosensibilizzazione*

E' stata segnalata fotosensibilizzazione con la levofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda ai pazienti di evitare l'esposizione non necessaria alla luce solare intensa o a raggi UV artificiali (ad es. lampade solari, solarium), durante il trattamento e per le successive 48 ore dopo l'interruzione del trattamento al fine di prevenire la fotosensibilizzazione.

#### *Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K*

Dato il possibile aumento nei test della coagulazione (PT/INR) e/o nel sanguinamento per i pazienti trattati con Levofloxacina Macleods in combinazione con un antagonista della vitamina K (ad es. warfarin), è indispensabile monitorare i test della coagulazione quando questi farmaci vengono somministrati allo stesso tempo (vedere paragrafo 4.5).

#### *Reazioni psicotiche*

Nei pazienti sotto trattamento con chinoloni, compresa la levofloxacina, sono state documentate reazioni psicotiche. In casi molto rari, queste sono progredite verso pensieri suicidari e comportamento autolesivo, talvolta anche solo dopo una singola dose di levofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Nel caso il paziente sviluppi queste reazioni, interrompere la levofloxacina e istituire misure appropriate. Prestare la massima cautela se occorre usare la levofloxacina nei pazienti psicotici o con anamnesi di malattia psichiatrica.

#### *Prolungamento dell'intervallo QT*

Prestare la massima cautela nell'uso dei fluorochinoloni, compresa la levofloxacina, nei pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT come, per esempio:

- Sindrome congenita del QT lungo.
- Uso concomitante di farmaci noti per prolungare l'intervallo QT (ad es. antiaritmici di Classe Ia e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici).

- Squilibrio elettrolitico non corretto (ad es. ipocaliemia, ipomagnesiemia).
- Malattia cardiaca (ad es. insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia).

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

#### *Neuropatia periferica*

Nei pazienti sotto trattamento con fluorochinoloni, compresa la levofloxacina, sono stati documentati casi di neuropatia sensitiva periferica e sensitiva-motoria periferica con esordio anche rapido (vedere paragrafo 4.8). Se il paziente sperimenta sintomi di neuropatia, interrompere la levofloxacina, al fine di prevenire lo sviluppo di una condizione irreversibile.

#### *Patologie epatobiliari*

Con la levofloxacina sono stati documentati casi di necrosi epatica fino all'insufficienza epatica fatale, principalmente nei pazienti con malattie sottostanti gravi, ad es. la sepsi (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati di interrompere il trattamento e di contattare il medico in caso di comparsa di segni o sintomi di patologie epatiche quali anoressia, ittero, colorazione scura delle urine, prurito o addome dolente.

#### *Esacerbazione di miastenia grave*

I fluorochinoloni, inclusa la levofloxacina, hanno attività di blocco neuromuscolare e possono esacerbare la debolezza muscolare in pazienti con miastenia grave. Gravi reazioni avverse postmarketing, incluse morte e necessità di supporto respiratorio, sono state associate all'uso di fluorochinoloni in pazienti con miastenia grave. La levofloxacina non è raccomandata in pazienti con anamnesi nota di miastenia grave.

#### *Disturbi della vista*

Se la vista diventa compromessa o si manifesta un qualsiasi effetto sugli occhi, si deve consultare immediatamente uno specialista (vedere paragrafi 4.7 e 4.8).

#### *Superinfezione*

L'uso di levofloxacina, specie se prolungato, può causare una crescita eccessiva di organismi non sensibili. Se si verifica una superinfezione durante la terapia, devono essere prese misure appropriate.

#### *Interferenze con gli esami di laboratorio*

Nei pazienti trattati con levofloxacina, la rilevazione degli oppiacei nelle urine può dare risultati falsi positivi. Può essere necessario confermare i test positivi agli oppiacei con metodi più specifici.

La levofloxacină può inibire la crescita di *Mycobacterium tuberculosis* e, pertanto, può produrre risultati falsi negativi nella diagnosi batteriologica della tubercolosi.

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

##### Effetti di altri medicinali sulla Levofloxacină Macleods

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

L'assorbimento della levofloxacină viene significativamente ridotto quando le compresse di Levofloxacină Macleods vengono somministrate in concomitanza con sali di ferro o antiacidi contenenti magnesio o alluminio o didanosina (*solo formulazioni di didanosina con tampone contenente alluminio o magnesio*). La somministrazione concomitante di fluorochinoloni con multivitaminici contenenti zinco sembrano ridurre il loro assorbimento orale. Nel caso delle preparazioni contenenti cationi divalenti o trivalenti, come ad esempio sali di ferro, sali di zinco o antiacidi contenenti magnesio o alluminio o didanosina (*solo formulazioni di didanosina con tampone contenente alluminio o magnesio*), si raccomanda di non prendere tali sostanze 2 ore prima o 2 ore dopo la somministrazione di Levofloxacină Macleods (vedere paragrafo 4.2). I sali di calcio hanno un effetto minimo sull'assorbimento orale di levofloxacină.

*Sucralfato*

La biodisponibilità di Levofloxacină Macleods viene significativamente ridotta quando somministrata insieme al sucralfato. Se il paziente deve ricevere sia sucralfato che levofloxacină, somministrare il sucralfato 2 ore dopo la somministrazione di Levofloxacină Macleods (vedere paragrafo 4.2).

*Teofillina, fenbufene o analoghi farmaci antinfiammatori non steroidei*

In uno studio clinico non sono state riscontrate interazioni farmacocinetiche fra levofloxacină e teofillina. Può tuttavia verificarsi una riduzione marcata della soglia convulsiva cerebrale quando i chinoloni vengono forniti in concomitanza con teofillina, farmaci antinfiammatori non steroidei o altri agenti che abbassano tale soglia.

Le concentrazioni di levofloxacină erano circa del 13% maggiori in presenza di fenbufene, rispetto a quando somministrata da sola.

*Probenecid e cimetidina*

Probenecid e cimetidina hanno avuto un effetto statisticamente significativo sull'eliminazione di levofloxacină. La clearance renale della levofloxacină è risultata ridotta dalla cimetidina (24%) e dal probenecid (34%). Questo perché entrambi i farmaci sono in grado di bloccare la secrezione tubulare renale di levofloxacină. È tuttavia improbabile che, alle dosi testate nello studio, le differenze statisticamente significative nella cinetica abbiano rilevanza clinica.



Si deve prestare cautela quando la levofloxacina viene cosomministrata con farmaci che influiscono sulla secrezione tubulare renale, come ad esempio probenecid e cimetidina, soprattutto nei pazienti con danno renale.

#### *Altre informazioni rilevanti*

Gli studi di farmacologia clinica hanno mostrato che la farmacocinetica della levofloxacina non era influenzata in maniera clinicamente rilevante quando somministrata assieme ai seguenti farmaci: carbonato di calcio, digossina, glibenclamide, ranitidina.

#### Effetti della Levofloxacina Macleods su altri medicinali

##### *Ciclosporina*

L'emivita della ciclosporina è risultata aumentata del 33% quando cosomministrata con la levofloxacina. Nei casi di cosomministrazione di questi farmaci, monitorare la concentrazione sierica della ciclosporina.

##### *Antagonisti della vitamina K*

Nei pazienti trattati con levofloxacina in combinazione con un antagonista della vitamina K (ad es. warfarin) sono stati documentati aumenti nei test della coagulazione (PT/INR) e/o sanguinamento anche grave. Si devono monitorare quindi i test della coagulazione nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K (vedere paragrafo 4.4).

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

La levofloxacina, come altri fluorochinoloni, deve essere usato con cautela nei pazienti che assumono farmaci noti per prolungare l'intervallo QT, come ad esempio:

- Antiaritmici di classe IA (es. chinidina, idrochinidina, disopiramide).
- Antiaritmici di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide).
- Antipsicotici (ad esempio fenotiazine, pimozide, sertindolo, aloperidolo, sultopride).
- Agenti antidepressivi triciclici.
- Macrolidi (vedere paragrafo 4.4).

##### *Altre informazioni rilevanti*

In uno studio di interazione farmacocinetica, la levofloxacina non ha influenzato la farmacocinetica di teofillina (che è un substrato *probe* per CYP1A2), questo indica che la levofloxacina non è un inibitore del CYP1A2.

#### Altre forme di interazione

##### *Cibo*

Non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti con il cibo. Levofloxacina Macleods può essere quindi somministrata indipendentemente dall'assunzione di cibo.

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

### Fertilità

Levofloxacin non ha causato compromissione della fertilità o della performance riproduttiva nei ratti.

### Gravidanza

Vi sono quantità limitate di dati dell'uso della levofloxacin nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, in assenza di dati nell'uomo e dato che i dati sperimentali suggeriscono un rischio di danno da parte dei fluorochinoloni alla cartilagine portante dell'organismo in crescita, la levofloxacin non deve essere usata nelle donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.3 e 5.3).

### Allattamento

Levofloxacin è controindicata nelle donne che allattano al seno. Ci sono informazioni insufficienti sull'escrezione della levofloxacin nel latte materno umano; tuttavia altri fluorochinoloni vengono escreti nel latte materno. In assenza di dati sull'uomo e visto che i dati sperimentali suggeriscono un rischio di danno da parte dei fluorochinoloni alla cartilagine portante dell'organismo in crescita, la levofloxacin non deve essere usata nelle donne che allattano al seno (vedere paragrafo 4.3 e 5.3).

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

Alcuni effetti indesiderati (ad es. capogiri/vertigini, sonnolenza, disturbi della vista) possono interferire con la capacità di concentrazione e di reazione del paziente e perciò rappresentano un rischio in situazioni in cui queste capacità siano particolarmente importanti (ad es. guida di veicoli o manovra di macchinari).

## 4.8 **Effetti indesiderati**

Le informazioni fornite qui di seguito si basano sui dati ricavati da studi clinici condotti su oltre 8300 pazienti e dall'ampia esperienza post-marketing.

Le frequenze sono definite utilizzando la seguente convenzione: molto comuni ( $\geq 1/10$ ), comuni ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), non comuni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ), molto rari ( $<1/10000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comun e (<math>\geq 1/100</math>)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1.000</math>)</b>	<b>Raro (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt;1/1.000</math>)</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere)</b>
---	--	---	--	---

	, <1/10)	, <1/100)		<b>definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Infezioni e infestazioni		Infezione fungina inclusa resistenza al patogeno dell'infezione da Candida.		
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).
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia.	Ipoglicemia soprattutto nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4).	Iperglicemia, coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4).
Disturbi psichiatrici	Insonnia.	Ansia, stato confusionale, nervosismo.	Reazioni psicotiche (come ad es. allucinazione, paranoia), depressione, agitazione, sogni anomali, incubi.	Disturbi psicotici con comportamento autolesivo inclusa 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 sensitiva periferica (vedere paragrafo 4.4), neuropatia sensitiva-motoria periferica (vedere paragrafo 4.4), parosmia inclusa l'anosmia, discinesia, disturbo extrapiramidale,

				ageusia, sincope, ipertensione intracranica benigna.
Patologie dell'occhio			Disturbi della vista come visione offuscata (vedere paragrafo 4.4).	Perdita transitoria della vista (vedere paragrafo 4.4), Uveite.
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini.	Tinnito.	Perdita dell'udito, compromissione dell'udito.
Patologie cardiache			Tachicardia, palpitazioni.	Tachicardia ventricolare che può causare arresto cardiaco, aritmia ventricolare e torsioni di punta (soprattutto riportata in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT), ECG QT prolungato (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).
Patologie vascolari			Ipotensione.	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea.		Broncospasmo, polmonite allergica.
Patologie gastrointestinali	Diarrea, nausea, vomito.	Dolore addominale, dispepsia, flatulenza, stipsi.		Diarrea emorragica che, in casi molto rari, può indicare un'enterocolite, compresa la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4), pancreatite.
Patologie	Enzimi	Aumento		Ittero e lesioni

epatobiliari	epatici aumentati (ALT/AST, fosfatasi alcalina, GGT).	della bilirubina ematica.		epatiche gravi, compresi casi di insufficienza epatica acuta-fatale, principalmente nei pazienti con malattie sottostanti gravi (vedere paragrafo 4.4), epatite.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo <sup>b</sup>		Rash, prurito, orticaria, iperidrosi.		Necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, reazione da fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4), vasculite leucocitoclastica, stomatite.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia, mialgia.	Patologie dei tendini (vedere paragrafo 4.3 e 4.4) compresa la tendinite (ad es. tendine di Achille), debolezza muscolare che può essere di particolare importanza in pazienti con miastenia grave (vedere paragrafo 4.4).	Rabdomiolisi, rottura del tendine (ad es. tendine di Achille) (vedere paragrafo 4.3 e 4.4), rottura dei legamenti, rottura dei muscoli, artrite.
Patologie renali e urinarie		Aumentata creatinina ematica.	Insufficienza renale acuta (ad es. dovuta a nefrite interstiziale).	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla		Astenia.	Piressia.	Dolore (compreso quello a livello della schiena, del torace e delle

sede di somministrazione e				estremità).
----------------------------	--	--	--	-------------

<sup>a</sup>Reazioni anafilattiche e anafilattoidi possono talvolta verificarsi anche dopo la prima dose.

<sup>b</sup>Le reazioni mucocutanee possono talvolta verificarsi anche dopo la prima dose.

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

- attacchi di porfiria nei pazienti che ne sono già affetti.

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: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

#### 4.9 Sovradosaggio

In base agli studi di tossicità condotti negli animali o gli studi di farmacologia clinica eseguiti con dosi superiori a quelle terapeutiche, i segni più importanti che ci si può attendere dopo il sovradosaggio acuto di Levofloxacina Macleods sono sintomi del sistema nervoso centrale come stato confusionale, capogiri, alterazione della coscienza e crisi convulsive, aumento dell'intervallo QT e reazioni gastrointestinali come nausea ed erosione della mucosa.

Gli effetti sul SNC inclusi stato confusionale, convulsioni, allucinazioni e tremore, sono stati osservati nell'esperienza post-marketing.

In caso di sovradosaggio, mettere in atto un trattamento sintomatico. Effettuare il monitoraggio ECG dato il possibile prolungamento dell'intervallo QT. Utilizzare antiacidi per proteggere la mucosa gastrica. L'emodialisi, comprese dialisi peritoneale e CAPD, non sono in grado di rimuovere la levofloxacina dall'organismo. Non esistono antidoti specifici.

## 5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici chinolonici, fluorochinoloni.

Codice ATC: J01MA12

La levofloxacina è un antibiotico sintetico della classe dei fluorochinoloni ed è l'S (-) enantiomero del principio attivo racemico della ofloxacina.

### Meccanismo d'azione

In qualità di antibiotico fluorochinolonico, la levofloxacin agisce sul complesso DNA-DNA-girasi e sulla topoisomerasi IV.

### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Il grado di attività battericida della levofloxacin dipende dal rapporto fra concentrazione sierica massima (C<sub>max</sub>) o dal rapporto fra area sottesa alla curva (AUC) e concentrazione minima inibente (MIC).

### Meccanismo di resistenza

La resistenza alla levofloxacin si acquisisce tramite un processo graduale da parte di mutazioni di siti target nelle topoisomerasi di tipo II, nella DNA girasi e nella topoisomerasi IV. Altri meccanismi di resistenza quali le barriere di permeazione (comuni in *Pseudomonas aeruginosa*) e i meccanismi di efflusso possono inoltre influenzare la sensibilità alla levofloxacin.

Si osserva resistenza crociata tra levofloxacin e altri fluorochinoloni. Grazie al meccanismo di azione, in genere non c'è resistenza crociata tra la levofloxacin e altre classi di agenti antibatterici.

### Breakpoint

I breakpoint della MIC, raccomandati dall'EUCAST per levofloxacin, che distinguono i microrganismi sensibili da quelli sensibili in modo intermedio e quelli sensibili in modo intermedio da quelli resistenti, sono presentati nella seguente tabella secondo i test della MIC (mg/l).

Breakpoint clinici EUCAST, della MIC per la levofloxacin (versione 2.0, 2012-01-01):

<b>Patogeno</b>	<b>Sensibile</b>	<b>Resistente</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> A,B,C,G	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> <sup>2,3</sup>	≤ 1 mg/l	>1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤ 1 mg/l	>1 mg/l
Breakpoint non correlati alla specie <sup>4</sup>	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
1. I breakpoint per la levofloxacin si riferiscono alla terapia a dosi elevate.		
2. Può verificarsi resistenza a basso livello ai fluorochinoloni (MICs della ciprofloxacina di 0,12-0,5 mg/l) ma non c'è evidenza che questa		

resistenza sia di importanza clinica nelle infezioni delle vie respiratorie con *H. influenzae*.

3. Ceppi con valori di MIC sopra il breakpoint sensibile sono molto rari o non ancora segnalati. I test di identificazione e sensibilità antimicrobica su qualsiasi isolato devono essere ripetuti e se il risultato è confermato l'isolato deve essere inviato a un laboratorio di riferimento. Fino a che non c'è evidenza relativamente alla risposta clinica per gli isolati confermati con MIC al di sopra dell'attuale breakpoint resistente, devono essere segnalati come resistenti.

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

La prevalenza di resistenza può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate ed è auspicabile un'informazione locale sulla resistenza, in particolare quando si trattino infezioni gravi. Se necessario, richiedere il consiglio di un esperto quando la prevalenza locale della resistenza è tale che l'impiego di un agente sia discutibile almeno in alcuni tipi di infezione.

### **Specie comunemente sensibili**

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

*Bacillus anthracis*

*Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococchi*, gruppi 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*

#### **Altro**

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Chlamydia trachomatis*

*Legionella pneumophila*

*Mycoplasma pneumoniae*

*Mycoplasma hominis*



*Ureaplasma urealyticum*

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

**Batteri aerobi Gram-positivi**

*Enterococcus faecalis*

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

*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*

<sup>#</sup>È molto probabile che *S. aureus* meticillino-resistente abbia co-resistenza ai fluorochinoloni, inclusa levofloxacina.

**5.2 Proprietà farmacocinetiche**

**Assorbimento**

La levofloxacina somministrata per via orale viene rapidamente e quasi completamente assorbita, con le concentrazioni plasmatiche di picco ottenute entro 1-2 ore. La biodisponibilità assoluta è di circa il 99-100%.

Il cibo ha un effetto limitato sull'assorbimento della levofloxacina.

Le condizioni allo stato stazionario vengono raggiunte entro 48 ore dopo un regime posologico di 500 mg una o due volte al giorno.

**Distribuzione**

Circa il 30-40% della levofloxacina si lega alle proteine sieriche.

Il volume medio di distribuzione di levofloxacina è di circa 100 l dopo dosi singole e ripetute di 500 mg, ciò indica una distribuzione diffusa nei tessuti corporei.

### Penetrazione nei tessuti e nei fluidi corporei

È stato dimostrato che levofloxacin penetra nella mucosa bronchiale, nel liquido del rivestimento epiteliale, nei macrofagi alveolari, nel tessuto polmonare, nella cute (fluido vescicolare), nel tessuto prostatico e nelle urine. Tuttavia, la levofloxacin ha una scarsa penetrazione nel liquido cerebro-spinale.

### Biotrasformazione

La levofloxacin viene metabolizzata in misura molto limitata, con i metaboliti rappresentati da desmetil-levofloxacin e levofloxacin N-ossido. Questi metaboliti rappresentano meno del 5% della dose e sono escreti nelle urine.

La levofloxacin è stereochimicamente stabile e non va incontro a inversione chirale.

### Eliminazione

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

La clearance corporea totale apparente della levofloxacin in seguito a una dose singola da 500 mg è stata di 175 +/- 29,2 ml/min.

Non esistono differenze importanti nella farmacocinetica della levofloxacin dopo la somministrazione endovenosa e orale, suggerendo che queste vie siano intercambiabili.

### Linearità

La levofloxacin segue una farmacocinetica lineare in un intervallo di 50-1000 mg.

### Popolazioni speciali

#### *Soggetti con insufficienza renale*

La farmacocinetica della levofloxacin è influenzata dall'insufficienza renale. Con la riduzione nella funzione renale, l'eliminazione e la clearance renale sono diminuite e le emivite di eliminazione aumentano come indicato nella seguente tabella:

Farmacocinetica nell'insufficienza renale in seguito a una singola dose orale di 500 mg

Clcr [ml/min]	< 20	20-49	50-80
CIR [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [h]	35	27	9

#### *Soggetti anziani*

Non esistono differenze significative nella farmacocinetica della levofloxacinina tra soggetti giovani e anziani, salvo quelle associate alle differenze nella clearance della creatinina.

#### *Differenze di sesso*

L'analisi separata tra soggetti di sesso maschile e femminile ha mostrato differenze di sesso da limitate a marginali nella farmacocinetica della levofloxacinina. Non esiste alcuna evidenza di una rilevanza clinica per queste differenze di sesso.

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

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dose singola, tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

La levofloxacinina non ha causato compromissione della fertilità o delle prestazioni riproduttive nei ratti e l'unico effetto sui feti è stato maturazione ritardata in seguito a tossicità materna.

La levofloxacinina non ha indotto mutazioni geniche in cellule batteriche o dei mammiferi ma ha indotto aberrazioni cromosomiche *in vitro* nelle cellule polmonari di criceto cinese. Questi effetti possono essere attribuiti all'inibizione della topoisomerasi II. Test *in vivo* (test del micronucleo, dello scambio di cromatidi fratelli, della sintesi del DNA non programmata, dei dominanti letali) non hanno mostrato nessun potenziale genotossico.

Gli studi nel topo hanno mostrato che la levofloxacinina ha un'attività fototossica solo a dosi molto elevate. La levofloxacinina non ha mostrato alcun potenziale genotossico in un saggio di fotomutagenicità e ha mostrato di ridurre lo sviluppo tumorale in un saggio di fotocancerogenicità.

In comune con altri fluorochinoloni, la levofloxacinina ha mostrato effetti sulla cartilagine (formazione di vesciche e cavità) nel ratto e nel cane. Questi risultati erano più marcati negli animali giovani.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa:*

Cellulosa microcristallina  
Crospovidone (tipo A)  
Ipromellosa (15 cP)  
Magnesio stearato

#### *Rivestimento della compressa:*

Ipromellosa (6 cP) (E464)  
Biossido di titanio (E171)  
Macrogol 400

Ossido di ferro rosso (E172)  
Polisorbato 80 (E433)

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

3 anni

## 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Levofloxacin Macleods è disponibile in blister fatti di PVC trasparente rivestito con PVDC-alluminio, che contengono 5 o 10 compresse. Un blister per astuccio di cartone. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Una linea di divisione consente di adattare la dose nei pazienti con funzionalità renale ridotta.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Macleods Pharma UK Limited  
Wynyard Park House,  
Wynyard Avenue,  
Wynyard, Billingham,  
TS22 5TB, Regno Unito.

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

AIC 041875016 "250 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC 041875028 "250 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PVDC-AL

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

Data della prima autorizzazione: 19 novembre 2014

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

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

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

Levofloxacin Macleods 500 mg compresse rivestite con film

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

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

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

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

Compressa rivestita con film

Comprese rivestite con film, di colore pesca, a forma di capsula, biconvesse, marcate con "ML" e "63" ai lati della linea di divisione più profonda su un lato e con una linea di divisione sull'altro lato.

Pagina 21 di 40

La compressa può essere divisa in parti uguali.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Levofloxacin Macleods è indicata negli adulti per il trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafo 4.4 e 5.1):

- Sinusite batterica acuta.
- Esacerbazioni acute di bronchite cronica.
- Polmonite acquisita in comunità.
- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli.

Per le infezioni sopra menzionate Levofloxacin Macleods deve essere usata solo quando è considerato inappropriato l'uso degli agenti antibatterici comunemente raccomandati per la terapia iniziale di queste infezioni.

- Cistiti non complicate (vedere paragrafo 4.4).
- Pielonefriti e infezioni complicate del tratto urinario (vedere paragrafo 4.4).
- Prostatite batterica cronica.
- Inalazione da Antrace: profilassi post-esposizione e trattamento curativo (vedere paragrafo 4.4.).

Levofloxacin Macleods può essere utilizzato anche per completare un ciclo di terapia in pazienti che hanno mostrato un miglioramento durante il trattamento iniziale con levofloxacin per via endovenosa.

Si dovrebbero prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'utilizzo appropriato degli agenti antibatterici.

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

Levofloxacin Macleods va somministrata una o due volte al giorno. Il dosaggio dipende dal tipo e dalla gravità dell'infezione, nonché dalla suscettibilità del patogeno causale presunto.

Levofloxacin Macleods può essere utilizzato anche per completare un ciclo di terapia in pazienti che hanno mostrato miglioramento durante il trattamento iniziale con levofloxacin per via endovenosa; considerata la bioequivalenza delle forme parenterali e orali, può essere usato lo stesso dosaggio.

#### Posologia

Può essere fornita la seguente raccomandazione sulla posologia di Levofloxacin Macleods:

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

<b>Indicazione</b>	<b>Regime posologico quotidiano</b> (in base alla gravità)	<b>Durata del trattamento</b> (in base alla gravità)
Sinusite batterica acuta	500 mg una volta al giorno	10-14 giorni
Esacerbazioni batteriche acute di bronchite cronica	500 mg una volta al giorno	7-10 giorni
Polmonite acquisita in comunità	500 mg una o due volte al giorno	7-14 giorni
Cistiti non complicate	250 mg una volta al giorno	3 giorni
Infezioni complicate del tratto urinario	500 mg una volta al giorno	7-14 giorni
Pielonefriti	500 mg una volta al giorno	7-10 giorni
Prostatite batterica cronica.	500 mg una volta al giorno	28 giorni
Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli	500 mg una o due volte al giorno	7-14 giorni
Inalazione da Antrace	500 mg una volta al giorno	8 settimane

### Popolazioni speciali

*Funzionalità renale ridotta (clearance della creatinina  $\leq$  50 ml/min)*

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

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

### *Funzionalità epatica compromessa*

Non è richiesto alcun aggiustamento posologico dato che la levofloxacina non viene metabolizzata in misura significativa dal fegato e viene prevalentemente escreta dai reni.

#### *Popolazione anziana*

Non è richiesto alcun aggiustamento posologico nell'anziano, salvo quanto imposto dalla valutazione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4 "Tendinite e rottura del tendine" e "Prolungamento dell'intervallo QT").

#### *Popolazione pediatrica*

Levofloxacin Macleods è controindicata nei bambini e negli adolescenti nell'età della crescita (vedere paragrafo 4.3).

#### Modo di somministrazione

Levofloxacin Macleods va ingerita senza masticare e con una sufficiente quantità di liquido. Può essere frazionata lungo la linea di divisione per adattare il dosaggio. Le compresse possono essere prese durante i pasti o nell'intervallo tra un pasto e l'altro. Levofloxacin Macleods va presa almeno due ore prima o due ore dopo la somministrazione di sali di ferro, sali di zinco, antiacidi contenenti magnesio o alluminio, oppure didanosina (solo formulazioni di didanosina con tampone contenente alluminio o magnesio) e sucralfato, in quanto si può verificare una riduzione dell'assorbimento (vedere paragrafo 4.5).

### 4.3 **Controindicazioni**

Levofloxacin Macleods non deve essere utilizzata:

- nei pazienti ipersensibili alla levofloxacin, ad altri chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- nei pazienti epilettici.
- nei pazienti con anamnesi di disturbi dei tendini correlati alla somministrazione di fluorochinolone.
- nei bambini o negli adolescenti nell'età della crescita.
- durante la gravidanza.
- nelle donne che allattano al seno.

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

#### *Staphylococcus aureus meticillino-resistente (MRSA)*

Lo *S. aureus meticillino-resistente* esprime molto comunemente resistenza crociata ai fluorochinoloni, compresa la levofloxacin. La levofloxacin non è quindi raccomandata per il trattamento delle infezioni note o sospette da MRSA, a meno che i risultati di laboratorio non abbiano confermato la sensibilità del microrganismo alla levofloxacin ( e gli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento delle infezioni da MRSA sono considerati inappropriati).

La levofloxacin può essere usata nel trattamento della sinusite batterica acuta e nell'esacerbazione acuta della bronchite cronica quando queste infezioni sono state adeguatamente diagnosticate.



La resistenza ai fluorochinoloni da parte dell'*E. coli* - il patogeno più comune coinvolto nelle infezioni delle vie urinarie - varia nell'Unione Europea. Si consiglia ai prescrittori di tenere in considerazione la prevalenza locale della resistenza dell'*E. coli* ai fluorochinoloni.

Inalazione da Antrace: l'uso nell'uomo si basa sui dati di sensibilità *in vitro* del *Bacillus anthracis* e sui dati sperimentali degli animali insieme a dati limitati nell'uomo. I medici devono fare riferimento ai documenti di consenso nazionale e/o internazionale relativi al trattamento dell'antrace.

#### *Tendinite e rottura del tendine*

Raramente può verificarsi una tendinite. Essa coinvolge più spesso il tendine di Achille e può determinarne la rottura. La tendinite e la rottura del tendine, a volte bilaterale, possono verificarsi entro 48 ore dall'inizio del trattamento con levofloxacina e sono stati segnalati fino a molti mesi dopo l'interruzione del trattamento. Il rischio di tendinite e rottura del tendine è aumentato nei pazienti al di sopra dei 60 anni, e nei pazienti trattati con dosi giornaliere di 1000 mg e nei pazienti sotto trattamento con corticosteroidi. Negli anziani la dose giornaliera deve essere aggiustata in base alla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2). E' quindi necessario uno stretto monitoraggio in caso di prescrizione di levofloxacina a questi pazienti. Tutti i pazienti devono consultare il medico se sperimentano sintomi di tendinite. Se si sospetta una tendinite, il trattamento con levofloxacina deve essere interrotto immediatamente e iniziata la terapia appropriata (ad es. immobilizzazione) per il tendine colpito (vedere paragrafo 4.3 e 4.8).

#### *Malattia associata a Clostridium difficile*

La diarrea, soprattutto se grave, persistente e/o con tracce di sangue, durante o dopo il trattamento con levofloxacina (anche diverse settimane dopo il trattamento), può essere sintomatica di una malattia associata a Clostridium difficile (CDAD). CDAD può variare in gravità da lieve a pericolosa per la vita, la cui forma più grave è la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.8). È dunque importante considerare questa diagnosi nei pazienti che sviluppano diarrea grave durante o dopo il trattamento con levofloxacina. Se si sospetta o viene confermata CDAD la levofloxacina deve essere immediatamente interrotta e deve essere iniziato un trattamento appropriato senza ritardi. In questa situazione clinica i medicinali antiperistaltici sono controindicati.

#### *Pazienti predisposti alle crisi convulsive*

I chinoloni possono abbassare la soglia convulsiva e possono provocare convulsioni. Levofloxacina Macleods è controindicata nei pazienti con anamnesi di epilessia (vedere paragrafo 4.3) e, come con gli altri chinoloni, va usata con estrema cautela nei pazienti predisposti alle crisi convulsive, o sotto trattamento concomitante con principi attivi che abbassano la soglia convulsiva cerebrale, come ad esempio la teofillina (vedere paragrafo 4.5). In caso di crisi convulsive (vedere paragrafo 4.8) interrompere il trattamento con levofloxacina.

#### *Pazienti con carenza di G-6-fosfato deidrogenasi*

I pazienti con difetti latenti o effettivi nell'attività della glucosio-6-fosfato deidrogenasi possono avere un rischio maggiore di reazioni emolitiche quando trattati con agenti antibatterici chinolonici. Pertanto, se la levofloxacinina deve essere usata in questi pazienti, deve essere monitorata la potenziale insorgenza dell'emolisi.

#### *Pazienti con danno renale*

Dato che la levofloxacinina viene escreta principalmente dai reni, la dose di Levofloxacinina Macleods deve essere aggiustata nei pazienti con danno renale (vedere paragrafo 4.2).

#### *Reazioni da ipersensibilità*

La levofloxacinina può causare reazioni da ipersensibilità gravi e potenzialmente fatali (ad es. dall'angioedema fino allo shock anafilattico), che seguono talvolta la dose iniziale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono interrompere immediatamente il trattamento e contattare il medico o la guardia medica perché possano avviare le misure di emergenza appropriate.

#### *Gravi reazioni bollose*

Casi di reazioni cutanee bollose gravi quali sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi epidermica tossica sono stati segnalati con levofloxacinina (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni cutanee e/o della mucosa, si deve consigliare ai pazienti di contattare il proprio medico immediatamente prima di continuare il trattamento.

#### *Disglicemia*

Come per tutti i chinoloni, sono stati riferiti disturbi del glucosio ematico, inclusa sia la ipoglicemia che la iperglicemia, solitamente nei pazienti diabetici che ricevono un trattamento concomitante con agenti ipoglicemizzanti orali (ad es. glibenclamide) o insulina. Sono stati segnalati casi di coma ipoglicemico. Nei pazienti diabetici si raccomanda di monitorare accuratamente la glicemia (vedere paragrafo 4.8).

#### *Prevenzione della fotosensibilizzazione*

E' stata segnalata fotosensibilizzazione con la levofloxacinina (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda ai pazienti di evitare l'esposizione non necessaria alla luce solare intensa o a raggi UV artificiali (ad es. lampade solari, solarium), durante il trattamento e per le successive 48 ore dopo l'interruzione del trattamento al fine di prevenire la fotosensibilizzazione.

#### *Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K*

Dato il possibile aumento nei test della coagulazione (PT/INR) e/o nel sanguinamento per i pazienti trattati con Levofloxacinina Macleods in combinazione con un antagonista della vitamina K (ad es. warfarin), è indispensabile monitorare i test della coagulazione quando questi farmaci vengono somministrati allo stesso tempo (vedere paragrafo 4.5).

#### *Reazioni psicotiche*

Nei pazienti sotto trattamento con chinoloni, compresa la levofloxacinina, sono state documentate reazioni psicotiche. In casi molto rari, queste sono progredite verso pensieri suicidari e comportamento autolesivo, talvolta anche solo dopo una singola dose di levofloxacinina (vedere paragrafo 4.8). Nel caso il paziente sviluppi queste reazioni, interrompere la levofloxacinina e istituire misure appropriate. Prestare la massima

cautela se occorre usare la levofloxacina nei pazienti psicotici o con anamnesi di malattia psichiatrica.

#### *Prolungamento dell'intervallo QT*

Prestare la massima cautela nell'uso dei fluorochinoloni, compresa la levofloxacina, nei pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT come, per esempio:

- Sindrome congenita del QT lungo.
- Uso concomitante di farmaci noti per prolungare l'intervallo QT (ad es. antiaritmici di Classe Ia e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici).
- Squilibrio elettrolitico non corretto (ad es. ipocaliemia, ipomagnesiemia).
- Malattia cardiaca (ad es. insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia).

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

#### *Neuropatia periferica*

Nei pazienti sotto trattamento con fluorochinoloni, compresa la levofloxacina, sono stati documentati casi di neuropatia sensitiva periferica e sensitiva-motoria periferica con esordio anche rapido (vedere paragrafo 4.8). Se il paziente sperimenta sintomi di neuropatia, interrompere la levofloxacina, al fine di prevenire lo sviluppo di una condizione irreversibile.

#### *Patologie epatobiliari*

Con la levofloxacina sono stati documentati casi di necrosi epatica fino all'insufficienza epatica fatale, principalmente nei pazienti con malattie sottostanti gravi, ad es. la sepsi (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati di interrompere il trattamento e di contattare il medico in caso di comparsa di segni o sintomi di patologie epatiche quali anoressia, ittero, colorazione scura delle urine, prurito o addome dolente.

#### *Esacerbazione di miastenia grave*

I fluorochinoloni, inclusa la levofloxacina, hanno attività di blocco neuromuscolare e possono esacerbare la debolezza muscolare in pazienti con miastenia grave. Gravi reazioni avverse postmarketing, incluse morte e necessità di supporto respiratorio, sono state associate all'uso di fluorochinoloni in pazienti con miastenia grave. La levofloxacina non è raccomandata in pazienti con anamnesi nota di miastenia grave.

#### *Disturbi della vista*

Se la vista diventa compromessa o si manifesta un qualsiasi effetto sugli occhi, si deve consultare immediatamente uno specialista (vedere paragrafi 4.7 e 4.8).

#### *Superinfezione*

L'uso di levofloxacin, specie se prolungato, può causare una crescita eccessiva di organismi non sensibili. Se si verifica una superinfezione durante la terapia, devono essere prese misure appropriate.

#### Interferenze con gli esami di laboratorio

Nei pazienti trattati con levofloxacin, la rivelazione degli oppiacei nelle urine può dare risultati falsi positivi. Può essere necessario confermare i test positivi agli oppiacei con metodi più specifici.

La levofloxacin può inibire la crescita di *Mycobacterium tuberculosis* e, pertanto, può produrre risultati falsi negativi nella diagnosi batteriologica della tubercolosi.

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

#### Effetti di altri medicinali sulla Levofloxacin Macleods

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

L'assorbimento della levofloxacin viene significativamente ridotto quando le compresse di Levofloxacin Macleods vengono somministrate in concomitanza con sali di ferro o antiacidi contenenti magnesio o alluminio o didanosina (*solo formulazioni di didanosina con tampone contenente alluminio o magnesio*). La somministrazione concomitante di fluorochinoloni con multivitaminici contenenti zinco sembrano ridurre il loro assorbimento orale. Nel caso delle preparazioni contenenti cationi divalenti o trivalenti, come ad esempio sali di ferro, sali di zinco o antiacidi contenenti magnesio o alluminio o didanosina (*solo formulazioni di didanosina con tampone contenente alluminio o magnesio*), si raccomanda di non prendere tali sostanze 2 ore prima o 2 ore dopo la somministrazione di Levofloxacin Macleods (vedere paragrafo 4.2). I sali di calcio hanno un effetto minimo sull'assorbimento orale di levofloxacin.

#### *Sucralfato*

La biodisponibilità di Levofloxacin Macleods viene significativamente ridotta quando somministrata insieme al sucralfato. Se il paziente deve ricevere sia sucralfato che levofloxacin, somministrare il sucralfato 2 ore dopo la somministrazione di Levofloxacin Macleods (vedere paragrafo 4.2).

#### *Teofillina, fenbufene o analoghi farmaci antinfiammatori non steroidei*

In uno studio clinico non sono state riscontrate interazioni farmacocinetiche fra levofloxacin e teofillina. Può tuttavia verificarsi una riduzione marcata della soglia convulsiva cerebrale quando i chinoloni vengono forniti in concomitanza con teofillina, farmaci antinfiammatori non steroidei o altri agenti che abbassano tale soglia.

Le concentrazioni di levofloxacin erano circa del 13% maggiori in presenza di fenbufene, rispetto a quando somministrata da sola.

#### *Probenecid e cimetidina*

Probenecid e cimetidina hanno avuto un effetto statisticamente significativo sull'eliminazione di levofloxacin. La clearance renale della levofloxacin è risultata ridotta dalla cimetidina (24%) e dal probenecid

(34%). Questo perché entrambi i farmaci sono in grado di bloccare la secrezione tubulare renale di levofloxacina. È tuttavia improbabile che, alle dosi testate nello studio, le differenze statisticamente significative nella cinetica abbiano rilevanza clinica.

Si deve prestare cautela quando la levofloxacina viene cosomministrata con farmaci che influiscono sulla secrezione tubulare renale, come ad esempio probenecid e cimetidina, soprattutto nei pazienti con danno renale.

#### *Altre informazioni rilevanti*

Gli studi di farmacologia clinica hanno mostrato che la farmacocinetica della levofloxacina non era influenzata in maniera clinicamente rilevante quando somministrata assieme ai seguenti farmaci: carbonato di calcio, digossina, glibenclamide, ranitidina.

#### Effetti della Levofloxacina Macleods su altri medicinali

##### *Ciclosporina*

L'emivita della ciclosporina è risultata aumentata del 33% quando cosomministrata con la levofloxacina. Nei casi di cosomministrazione di questi farmaci, monitorare la concentrazione sierica della ciclosporina.

##### *Antagonisti della vitamina K*

Nei pazienti trattati con levofloxacina in combinazione con un antagonista della vitamina K (ad es. warfarin) sono stati documentati aumenti nei test della coagulazione (PT/INR) e/o sanguinamento anche grave. Si devono monitorare quindi i test della coagulazione nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K (vedere paragrafo 4.4).

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

La levofloxacina, come altri fluorochinoloni, deve essere usato con cautela nei pazienti che assumono farmaci noti per prolungare l'intervallo QT, come ad esempio:

- Antiaritmici di classe IA (es. chinidina, idrochinidina, disopiramide).
- Antiaritmici di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide).
- Antipsicotici (ad esempio fenotiazine, pimozide, sertindolo, aloperidolo, sultopride).
- Agenti antidepressivi triciclici.
- Macrolidi (vedere paragrafo 4.4).

#### *Altre informazioni rilevanti*

In uno studio di interazione farmacocinetica, la levofloxacina non ha influenzato la farmacocinetica di teofillina (che è un substrato *probe* per CYP1A2), questo indica che la levofloxacina non è un inibitore del CYP1A2.

#### Altre forme di interazione

##### *Cibo*

Non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti con il cibo. Levofloxacina Macleods può essere quindi somministrata indipendentemente dall'assunzione di cibo.

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

### Fertilità

Levofloxacin non ha causato compromissione della fertilità o della performance riproduttiva nei ratti.

### Gravidanza

Vi sono quantità limitate di dati dell'uso della levofloxacin nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, in assenza di dati nell'uomo e dato che i dati sperimentali suggeriscono un rischio di danno da parte dei fluorochinoloni alla cartilagine portante dell'organismo in crescita, la levofloxacin non deve essere usata nelle donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.3 e 5.3).

### Allattamento

Levofloxacin è controindicata nelle donne che allattano al seno. Ci sono informazioni insufficienti sull'escrezione della levofloxacin nel latte materno umano. tuttavia altri fluorochinoloni vengono escreti nel latte materno. In assenza di dati sull'uomo e dato che i dati sperimentali suggeriscono un rischio di danno da parte dei fluorochinoloni alla cartilagine portante dell'organismo in crescita, la levofloxacin non deve essere usata nelle donne che allattano al seno (vedere paragrafo 4.3 e 5.3).

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

Alcuni effetti indesiderati (ad es. capogiri/vertigini, sonnolenza, disturbi della vista) possono interferire con la capacità di concentrazione e di reazione del paziente e perciò rappresentano un rischio in situazioni in cui queste capacità siano particolarmente importanti (ad es. guida di veicoli o manovra di macchinari ).

## 4.8 **Effetti indesiderati**

Le informazioni fornite qui di seguito si basano sui dati ricavati da studi clinici condotti su oltre 8300 pazienti e dall'ampia esperienza post-marketing.

Le frequenze sono definite utilizzando la seguente convenzione: molto comuni ( $\geq 1/10$ ), comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comuni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), molto rari ( $< 1/10000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comuni (<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 nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Infezioni e		Infezione		

infestazioni		fungina inclusa resistenza al patogeno dell'infezione da Candida.		
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> e shock anafilattoide <sup>a</sup> (vedere paragrafo 4.4).
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia.	Ipoglicemia, soprattutto nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4).	Iperglicemia, coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4).
Disturbi psichiatrici	Insomnia.	Ansia stato confusionale, nervosismo.	Reazioni psicotiche (come ad es. allucinazione, paranoia), depressione, agitazione, sogni anomali, incubi.	Disturbi psicotici con comportamento autolesivo, inclusa 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 sensitiva periferica (vedere paragrafo 4.4), neuropatia sensitiva-motoria periferica (vedere paragrafo 4.4), parosmia inclusa l'anosmia, discinesia, disturbo extrapiramidale, ageusia, sincope, ipertensione intracranica benigna.
Patologie			Disturbi della	Perdita transitoria

dell'occhio			vista come visione offuscata (vedere paragrafo 4.4).	della vista (vedere paragrafo 4.4), Uveite.
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini.	Tinnito.	Perdita dell'udito, compromissione dell'udito.
Patologie cardiache			Tachicardia, palpitazioni.	Tachicardia ventricolare che può causare arresto cardiaco, aritmia ventricolare e torsioni di punta (soprattutto riportata in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT), ECG QT prolungato (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).
Patologie vascolari			Ipotensione.	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea.		Broncospasmo, polmonite allergica.
Patologie gastrointestinali	Diarrea, nausea, vomito.	Dolore addominale, dispepsia, flatulenza, stipsi.		Diarrea emorragica che, in casi molto rari, può indicare un'enterocolite, compresa la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4), pancreatite.
Patologie epatobiliari	Enzimi epatici aumentati (ALT/AST),	Aumento della bilirubina ematica.		Icttero e lesioni epatiche gravi, compresi casi di insufficienza epatica acuta-fatale,



	fosfatasi alcalina, GGT).			principalmente nei pazienti con malattie sottostanti gravi (vedere paragrafo 4.4), epatite.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo <sup>b</sup>		Rash, prurito, orticaria, iperidrosi.		Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, reazione da fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4), vasculite leucocitoclastica, stomatite.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia, mialgia.	Patologie dei tendini (vedere paragrafo 4.3 e 4.4) compresa la tendinite (ad es. tendine di Achille), debolezza muscolare che può essere di particolare importanza in pazienti con miastenia grave (vedere paragrafo 4.4).	Rabdomiolisi, rottura del tendine (ad es. tendine di Achille) (vedere paragrafo 4.3 e 4.4), rottura dei legamenti, rottura dei muscoli, artrite.
Patologie renali e urinarie		Aumentata creatinina ematica.	Insufficienza renale acuta (ad es. dovuta a nefrite interstiziale).	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia.	Piressia.	Dolore (compreso quello a livello della schiena, del torace e delle estremità).

<sup>a</sup>Reazioni anafilattiche e anafilattoidi possono talvolta verificarsi anche dopo la prima dose.

<sup>b</sup>Le reazioni mucocutanee possono talvolta verificarsi anche dopo la prima dose.

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

- attacchi di porfiria nei pazienti che ne sono già affetti.

#### 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: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

### **4.9 Sovradosaggio**

In base agli studi di tossicità condotti negli animali o gli studi di farmacologia clinica eseguiti con dosi superiori a quelle terapeutiche, i segni più importanti che ci si può attendere dopo il sovradosaggio acuto di Levofloxacina Macleods sono sintomi del sistema nervoso centrale come stato confusionale, capogiri, alterazione della coscienza e crisi convulsive, aumento dell'intervallo QT e reazioni gastrointestinali come nausea ed erosione della mucosa.

Gli effetti sul SNC inclusi stato confusionale, convulsioni, allucinazioni e tremore, sono stati osservati nell'esperienza post-marketing.

In caso di sovradosaggio, mettere in atto un trattamento sintomatico. Effettuare il monitoraggio ECG dato il possibile prolungamento dell'intervallo QT. Utilizzare eventualmente antiacidi per proteggere la mucosa gastrica. L'emodialisi, comprese dialisi peritoneale e CAPD, non sono in grado di rimuovere la levofloxacina dall'organismo. Non esistono antidoti specifici.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici chinolonici, fluorochinoloni.

Codice ATC: J01MA12

La levofloxacina è un antibiotico sintetico della classe dei fluorochinoloni ed è l'S (-) enantiomero del principio attivo racemico della ofloxacina.

#### Meccanismo d'azione

In qualità di antibiotico fluorochinolonico, la levofloxacina agisce sul complesso DNA-DNA-girasi e sulla topoisomerasi IV.

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Il grado di attività battericida della levofloxacina dipende dal rapporto fra concentrazione sierica massima (C<sub>max</sub>) o dal rapporto fra area sottesa alla curva (AUC) e concentrazione minima inibente (MIC).

#### Meccanismo di resistenza

La resistenza alla levofloxacina si acquisisce tramite un processo graduale da parte di mutazioni di siti target nelle topoisomerasi di tipo II,

nella DNA girasi e nella topoisomerasi IV. Altri meccanismi di resistenza quali le barriere di permeazione (comuni in *Pseudomonas aeruginosa*) e i meccanismi di efflusso possono inoltre influenzare la sensibilità alla levofloxacin.

Si osserva resistenza crociata tra levofloxacin e altri fluorochinoloni. Grazie al meccanismo di azione, in genere non c'è resistenza crociata tra la levofloxacin e altre classi di agenti antibatterici.

### Breakpoint

I breakpoint della MIC, raccomandati dall'EUCAST per levofloxacin, che distinguono i microrganismi sensibili da quelli sensibili in modo intermedio e quelli sensibili in modo intermedio da quelli resistenti, sono presentati nella seguente tabella secondo i test della MIC (mg/l).

Breakpoint clinici EUCAST, della MIC, per la levofloxacin (versione 2.0, 2012-01-01):

<b>Patogeno</b>	<b>Sensibile</b>	<b>Resistente</b>
<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> <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>	≤ 1 mg/l	>1 mg/l
Breakpoint non correlati alla specie <sup>4</sup>	≤ 1 mg/l	>2 mg/l

1. I breakpoint per la levofloxacin si riferiscono alla terapia a dosi elevate.

2. Può verificarsi resistenza a basso livello ai fluorochinoloni (MICs della ciprofloxacina di 0,12-0,5 mg/l) ma non c'è evidenza che questa resistenza sia di importanza clinica nelle infezioni delle vie respiratorie con *H. influenzae*.

3. Ceppi con valori di MIC sopra il breakpoint sensibile sono molto rari o non ancora segnalati. I test di identificazione e sensibilità antimicrobica su qualsiasi isolato devono essere ripetuti e se il risultato è confermato l'isolato deve essere inviato a un laboratorio di riferimento. Fino a che non c'è evidenza relativamente alla risposta clinica per gli isolati confermati con MIC al di sopra dell'attuale breakpoint resistente, devono essere segnalati come resistenti.

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

La prevalenza di resistenza può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate ed è auspicabile un'informazione locale sulla resistenza, in particolare quando si trattino infezioni gravi. Se necessario, richiedere il consiglio di un esperto quando la prevalenza locale della resistenza è tale che l'impiego di un agente sia discutibile almeno in alcuni tipi di infezione.

### **Specie comunemente sensibili**

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

*Bacillus anthracis*

*Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococchi, gruppi 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*

#### **Altro**

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Chlamydia trachomatis*

*Legionella pneumophila*

*Mycoplasma pneumoniae*

*Mycoplasma hominis*

*Ureaplasma urealyticum*

### **Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema**

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

*Enterococcus faecalis*

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

*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*

# È molto probabile che *S. aureus* meticillino-resistente abbia co-resistenza ai fluorochinoloni, inclusa levofloxacin.

5.2 **Proprietà farmacocinetiche**

**Assorbimento**

La levofloxacin somministrata per via orale viene rapidamente e quasi completamente assorbita, con le concentrazioni plasmatiche di picco ottenute entro 1-2 ore. La biodisponibilità assoluta è di circa il 99-100%.

Il cibo ha un effetto limitato sull'assorbimento della levofloxacin.

Le condizioni allo stato stazionario vengono raggiunte entro 48 ore dopo un regime posologico di 500 mg una o due volte al giorno.

**Distribuzione**

Circa il 30-40% della levofloxacin si lega alle proteine sieriche.

Il volume medio di distribuzione di levofloxacin è di circa 100 l dopo dosi singole e ripetute di 500 mg, ciò indica una distribuzione diffusa nei tessuti corporei.

**Penetrazione nei tessuti e nei fluidi corporei**

È stato dimostrato che levofloxacin penetra nella mucosa bronchiale, nel liquido del rivestimento epiteliale, nei macrofagi alveolari, nel tessuto polmonare, nella cute (fluido vescicolare), nel tessuto prostatico e nelle urine. Tuttavia, la levofloxacin ha una scarsa penetrazione nel liquido cerebro-spinale.

**Biotrasformazione**

La levofloxacin viene metabolizzata in misura molto limitata, con i metaboliti rappresentati da desmetil-levofloxacin e levofloxacin N-ossido. Questi metaboliti rappresentano meno del 5% della dose e sono escreti nelle urine.

La levofloxacin è stereochimicamente stabile non va incontro a inversione chirale.

**Eliminazione**

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

La clearance corporea totale apparente della levofloxacin in seguito a una dose singola da 500 mg è stata di 175 +/- 29,2 ml/min.

Non esistono differenze importanti nella farmacocinetica della levofloxacin dopo la somministrazione endovenosa e orale, suggerendo che queste vie siano intercambiabili.

#### Linearità

La levofloxacin segue una farmacocinetica lineare in un intervallo di 50-1000 mg.

#### Popolazioni speciali

##### *Soggetti con insufficienza renale*

La farmacocinetica della levofloxacin è influenzata dall'insufficienza renale. Con la riduzione nella funzione renale, l'eliminazione e la clearance renale sono diminuite e le emivite di eliminazione aumentano come indicato nella seguente tabella:

Farmacocinetica nell'insufficienza renale in seguito a una singola dose orale di 500 mg

Clcr [ml/min]	< 20	20-49	50-80
CIR [ml/min]	13	26	57
t <sub>1/2</sub> [h]	35	27	9

##### *Soggetti anziani*

Non esistono differenze significative nella farmacocinetica della levofloxacin tra soggetti giovani e anziani, salvo quelle associate alle differenze nella clearance della creatinina.

##### *Differenze di sesso*

L'analisi separata tra soggetti di sesso maschile e femminile ha mostrato differenze di sesso da limitate a marginali nella farmacocinetica della levofloxacin. Non esiste alcuna evidenza di una rilevanza clinica per queste differenze di sesso.

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

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dose singola, tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

La levofloxacin non ha causato compromissione della fertilità o delle prestazioni riproduttive nei ratti e l'unico effetto sui feti è stato maturazione ritardata in seguito a tossicità materna.

La levofloxacin non ha indotto mutazioni geniche in cellule batteriche o dei mammiferi ma ha indotto aberrazioni cromosomiche in vitro nelle cellule polmonari di criceto cinese. Questi effetti possono essere attribuiti all'inibizione della topoisomerasi II. Test *in vivo* (test del micronucleo, dello scambio di cromatidi fratelli, della sintesi del DNA non programmata, dei dominanti letali) non hanno mostrato nessun potenziale genotossico.

Gli studi nel topo, hanno mostrato che la levofloxacinina ha un'attività fototossica solo a dosi molto elevate. La levofloxacinina non ha mostrato alcun potenziale genotossico in un saggio di fotomutagenicità e ha mostrato di ridurre lo sviluppo tumorale in un saggio di fotocancerogenicità.

In comune con altri fluorochinoloni, la levofloxacinina ha mostrato effetti sulla cartilagine (formazione di vesciche e cavità) nel ratto e nel cane. Questi risultati erano più marcati negli animali giovani.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

Cellulosa microcristallina

Crospovidone (tipo A)

Ipromellosa (15 cP)

Magnesio stearato

*Rivestimento della compressa:*

Ipromellosa (6 cP) (E464)

Biossido di titanio (E171)

Macrogol 400

Polisorbato 80 (E433)

Ossido di ferro giallo (E172)

Ossido di ferro rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Levofloxacinina Macleods è disponibile in blister fatti di PVC trasparente rivestito con PVDC-alluminio, che contengono 5 o 10 compresse.

Un blister per astuccio di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Una linea di divisione consente di adattare la dose nei pazienti con funzionalità renale ridotta.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Macleods Pharma UK Limited  
Wynyard Park House,  
Wynyard Avenue,  
Wynyard, Billingham,  
TS22 5TB, Regno Unito.

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

AIC 041875030 "500 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister PVC/PVDC-AL

AIC 041875042 "500 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PVDC-AL

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

Data della prima autorizzazione: 19 novembre 2014

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