

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1-DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REFRAIN 250 mg compresse rivestite con film

REFRAIN 500 mg compresse rivestite con film

2-COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

3-FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore pesca chiaro, con una linea di frattura.

4-INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

REFRAIN è indicato negli adulti nel trattamento delle infezioni riportate di seguito (vedere paragrafi 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego” e 5.1 “Proprietà farmacodinamiche”):

- 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 REFRAIN 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 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”)
- Prostatite batterica cronica
- Cistite non complicata (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”)
- Inalazione di antrace: profilassi dopo l’esposizione e trattamento curativo (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”)

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

Prima di prescrivere REFRAIN, devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull’uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2- Posologia e modo di somministrazione

REFRAIN 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.

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

Posologia

Sono raccomandate le seguenti dosi di REFRAIN :

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

Indicazioni	Dosi giornaliere (in relazione alla gravità)	Durata del trattamento
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 \leq 50 ml/min)

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

* 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 levofloxacina non viene metabolizzata in quantità rilevanti del fegato e viene escreta principalmente per via renale.

Anziani

Non è necessaria alcuna modifica della dose negli anziani se non quella imposta da considerazioni sulla funzionalità renale (Vedere paragrafo 4.4 *“Tendinite e rottura del tendine”* e *“Prolungamento dell’intervallo QT”*).

Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazione pediatrica

REFRAIN è controindicato nei bambini e negli adolescenti nel periodo della crescita (vedere paragrafo 4.3 “Controindicazioni”).

Modo di somministrazione

Le compresse di REFRAIN devono essere inghiottite senza masticare con un quantitativo sufficiente di liquido. Possono essere divise lungo la linea di frattura per aggiustare la dose. Si possono assumere le compresse ai pasti o lontano dai pasti. Si devono prendere le compresse di REFRAIN 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 “Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione”).

4.3-Controindicazioni

REFRAIN compresse non deve essere somministrato:

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

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

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

Tendinite e rottura del tendine

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

Malattia da Clostridium difficile

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

In questo contesto clinico i prodotti che inibiscono la peristalsi sono controindicati.

Pazienti predisposti ad attacchi convulsivi

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

Pazienti con carenza della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi

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

Pazienti con compromissione renale

Poiché la levofloxacina viene escreta principalmente per via renale, le dosi di REFRAIN devono essere opportunamente adattate in caso di compromissione renale (vedere paragrafo 4.2 “Posologia e modo di somministrazione”).

Reazioni di ipersensibilità

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

Reazioni bollose severe

Con levofloxacin sono stati riportati casi di reazioni cutanee bollose gravi, quali Sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi epidermica tossica (vedere paragrafo 4.8 “Effetti indesiderati”). 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 accade con tutti i chinoloni, sono stati segnalati disturbi della glicemia, inclusa sia ipoglicemia che iperglicemia, solitamente in pazienti diabetici che sono in trattamento concomitante con ipoglicemizzanti orali (ad esempio glibenclamide) o con insulina. Sono stati riportati casi di coma ipoglicemico. Si raccomanda di monitorare attentamente la glicemia nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.8 “Effetti indesiderati”).

Prevenzione della fotosensibilizzazione

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

Pazienti trattati con antagonisti della vitamina k

A causa di un possibile incremento dei valori dei test di coagulazione (PT/INR) e/o dei sanguinamenti in pazienti trattati con levofloxacin in associazione con un antagonista della vitamina K (es. warfarin), i test di coagulazione devono essere monitorati, quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5 “Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione”).

Reazioni psicotiche

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

Disturbi cardiaci

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

- sindrome congenita del QT lungo,

- assunzione concomitante di farmaci che sono noti per prolungare l'intervallo QT (ad esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici),
- squilibrio elettrolitico non corretto (ad esempio ipokaliemia, ipomagnesiemia),
- patologia cardiaca (ad esempio insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, bradicardia)
- i pazienti anziani e le donne possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano il QTc. Pertanto, si deve prestare particolare attenzione quando si somministrano i fluorochinoloni, inclusa levofloxacina, in queste popolazioni
- Vedere paragrafo 4.2 “Posologia e modo di somministrazione” - “Anziani”, paragrafo 4.5 “Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione”, paragrafo 4.8 “Effetti indesiderati” e paragrafo 4.9 “Sovradosaggio”).

Neuropatia periferica

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

Patologie epatobiliari

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

Patologie della vista

Se la vista diventa compromessa o se si verifica qualsiasi effetto sugli occhi, si deve consultare immediatamente un medico oculista (vedere paragrafi 4.7 “Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari” e 4.8 “Effetti indesiderati”).

Superinfezioni

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

Interferenza con analisi di laboratorio

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetto di altri medicinali su REFRAIN

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

L'assorbimento di levofloxacin risulta significativamente ridotto quando REFRAIN 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 l'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 REFRAIN (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione"). I sali di calcio hanno un effetto minimo sull'assorbimento orale di levofloxacin.

Sucralfato

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

Teofillina, fenbufen o antiinfiammatori non steroidei simili

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

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

Probenecid e cimetidina

Probenecid e cimetidina hanno dimostrato un effetto statisticamente significativo sulla eliminazione della levofloxacina.

La clearance renale della levofloxacina è risultata ridotta con cimetidina (del 24%) e con probenecid (34%).

Questo avviene perché entrambi i farmaci sono capaci di bloccare la secrezione di levofloxacina a livello dei tubuli renali. Tuttavia, è improbabile che alle dosi utilizzate negli studi clinici, le differenze statisticamente significative a livello cinetico abbiano rilevanza clinica.

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

Altre informazioni rilevanti

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

Effetto di REFRAIN su altri medicinali

Ciclosporina

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

Antagonisti della vitamina K

Incrementi dei valori dei test di coagulazione (PT/INR) e/o sanguinamenti, che possono essere anche gravi, sono stati segnalati in pazienti trattati con levofloxacin in associazione con un antagonista della vitamina K (es. warfarin). Pertanto, si devono monitorare i test di coagulazione nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”).

Farmaci noti per prolungare l’intervallo QT

Levofloxacin, come altri fluorochinoloni, deve essere utilizzata con cautela in pazienti che assumono farmaci noti per prolungare l’intervallo QT (ad esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici) (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”).

Altre informazioni rilevanti

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

Altre forme di interazione

Cibo

Poiché non esistono interazioni di particolare rilevanza clinica con il cibo, REFRAIN compresse può essere somministrato indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Vi sono dati limitati sull'uso di levofloxacin in gravidanza. Gli studi di riproduzione sull'animale non hanno evidenziato effetti diretti o indiretti pericolosi di tossicit  riproduttiva (vedere paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza"). Tuttavia, in assenza di dati nell'uomo ed a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinolonici alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita, levofloxacin non deve essere impiegata in donne in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 "Controindicazioni" e 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

Allattamento

REFRAIN   controindicato in donne che allattano al seno. Vi sono informazioni insufficienti sull'escrezione di levofloxacin nel latte umano; tuttavia altri fluorochinolonici sono escreti nel latte umano. In assenza di dati nell'uomo ed a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinolonici alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita, levofloxacin non deve essere impiegata in donne in donne che allattano al seno (vedere paragrafi 4.3 "Controindicazioni" e 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

Fertilit 

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

4.7 Effetti sulla capacit  di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

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

4.8 Effetti indesiderati

Le informazioni sono riconducibili a studi clinici effettuati su pi  di 8300 pazienti e ad una vasta esperienza di post-marketing.

Le frequenze nella tabella sono definite secondo la seguente convenzione:

molto comune: $\geq 1/10$,

comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$,

non comune: $\geq 1/1000$, $\leq 1/100$,

raro: $\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$,

molto raro: $\leq 1/10000$,

non noto: non valutabile in base ai dati disponibili.

All'interno dei diversi gruppi di frequenza, gli effetti indesiderati vengono riportati in ordine di gravità decrescente.

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 (non valutabile in base ai dati disponibili)
Infezioni ed Infestazioni		Infezione micotica inclusa infezione da Candida. Patogeni resistenti.		
Patologie del Sistema Emolinfopoietico		Leucopenia, eosinofilia.	Trombocitopenia, neutropenia.	Pancitopenia, agranulocitosi, anemia emolitica.
Disturbi del Sistema Immunitario			angioedema, ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Shock anafilattico ^a , shock anafilattoide ^a (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione		Anoressia	Ipoglicemia particolarmente nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4)	Iperglicemia, coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi Psichiatrici	Insomnia	Ansia, stato confusionale, nervosismo.	Reazione psicotiche (con ad es. allucinazioni, paranoia), depressione, agitazione, sogni anomali,	Reazioni psicotiche con comportamenti autolesivi compresi ideazione o tentativi di suicidio (vedere paragrafo 4.4)

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 (non valutabile in base ai dati disponibili)
			incubi.	
Patologie del Sistema Nervoso	Cefalea, capogiri.	Sonnolenza, tremori, disgeusia.	Convulsioni (vedere paragrafo 4.3 e 4.4), parestesie.	Neuropatia periferica sensoriale (vedere paragrafo 4.4), neuropatia periferica senso motoria (vedere paragrafo 4.4), parosmia inclusa anosmia, discinesia, disordini extrapiramidali, ageusia, sincope, ipertensione intracranica benigna
Patologie dell'Occhio			Disturbi della vista quali visione offuscata (vedere paragrafo 4.4).	Perdita temporanea della vista (vedere paragrafo 4.4).
Patologie dell'Orecchio e del Labirinto		Vertigini.	Tinnito.	Perdita dell'udito, riduzione dell'udito.
Patologie cardiache			Tachicardia, palpitazioni.	Tachicardia ventricolare che può portare ad arresto cardiaco. Aritmia ventricolare e torsione di punta (riportati prevalentemente in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT), QT prolungato

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 (non valutabile in base ai dati disponibili)
				all'ECG (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 con perdite ematiche che in casi molto rari può essere segnale di una enterocolite inclusa la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4), pancreatite.
Patologie Epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici (ALT-AST, fosfatasi alcalina, GGT).	Aumento della bilirubina ematica.		Icttero e gravi lesioni epatiche, inclusi casi di insufficienza epatica acuta letale, essenzialmente in pazienti con gravi patologie preesistenti (vedere 4.4), epatite.
Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo^b		Rash, prurito, orticaria, iperidrosi.		Necrosi epidermica tossica, Sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4),

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 (non valutabile in base ai dati disponibili)
				vasculite leucocitoclastica, stomatite.
Patologie del Sistema Muscolo-scheletrico e del Tessuto Connettivo		Atralgia, mialgia.	Disturbi a carico dei tendini (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) compresa tendinite (es. tendine di Achille), indebolimento muscolare che può risultare di particolare rilevanza in soggetti affetti da miastenia grave (vedere paragrafo 4.4).	Rabdomiolisi, rottura del tendine (es. tendine di Achille) (vedere 4.3 e 4.4), rottura dei legamenti, rottura muscolare, artrite.
Patologie renali ed urinarie		Aumento della creatinina ematica.	Insufficienza renale acuta (ad esempio dovuta a nefrite interstiziale).	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia.	Piressia.	Dolore (incluso mal di schiena, dolore toracico e alle estremità).

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

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

Altri effetti indesiderati associati alla somministrazione di fluorochinolonici includono:

- attacchi di porfiria in pazienti con porfiria.

4.9 Sovradosaggio

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

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

In caso di sovradosaggio si deve intervenire con un trattamento sintomatico. Si deve effettuare un monitoraggio con ECG per la possibilità di prolungamento dell'intervallo QT. Gli antiacidi possono essere impiegati per la protezione della mucosa gastrica. L'emodialisi, inclusa la dialisi peritoneale e dialisi peritoneale ambulatoria continua (CAPD), non sono efficaci nel rimuovere levofloxacina. Non sono noti antidoti specifici.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici chinolonici, fluorochinoloni

Codice ATC: J01MA 12.

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

Meccanismo d'azione

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

Relazione PK/PD

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

Meccanismo di resistenza

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

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

Breakpoint

I valori di MIC breakpoint (mg/l), raccomandati dall'EUCAST per levofloxacina, in base ai quali si distinguono i microrganismi sensibili da quelli con sensibilità

da quelli con sensibilità intermedia e quelli con sensibilità intermedia dai resistenti, sono riportati nella tabella di seguito.

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

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

¹Il breakpoints sono correlati alla terapia ad alte dosi.

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

³ I ceppi con i valori di MIC superiori al breakpoint S/I sono molto rari o non ancora riportati. In questi casi i test di identificazione e di sensibilità antimicrobica devono essere ripetuti su ciascun ceppo isolato e, se il risultato è confermato, il ceppo deve essere inviato al laboratorio di riferimento. Fino a quando non vi sia evidenza di una risposta clinica per isolati confermati con MIC superiore ai livelli di breakpoint di resistenza attuali, questi isolati devono essere riportati resistenti.

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

La prevalenza delle resistenze per le specie selezionate può variare geograficamente e con il tempo. E' 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 prodotto in almeno alcuni tipi di infezioni.

Agenzia Italiana del Farmaco

Specie comunemente sensibili

Batteri Aerobi Gram-positivi

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus meticillino-sensibile
Staphylococcus saprophyticus
Streptococchi di 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 pneumophila
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema

Batteri Aerobi Gram-positivi

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

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% circa.

Il cibo ha poco effetto sull'assorbimento della levofloxacin.

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

Distribuzione

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

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

Penetrazione nei tessuti e nei liquidi dell'organismo:

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.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

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

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

Linearità

Levofloxacin mostra una farmacocinetica lineare entro un range da 50 a 1000 mg.

Popolazioni speciali

Soggetti con insufficienza renale

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

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

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

Soggetti anziani

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

Differenze tra i sessi

Analisi separate tra soggetti di sesso maschile e femminile hanno messo in evidenza delle piccole e marginali differenze nella farmacocinetica 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 carcinogenico e tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

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

La levofloxacinina non ha indotto mutazioni geniche sulle cellule batteriche o di mammiferi, ma ha indotto aberrazioni cromosomiche in vitro sulle cellule di polmone di criceto cinese. Questi effetti possono essere attribuiti all'inibizione della topoisomerasi II.

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

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

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

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

6- INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1-Elenco degli eccipienti

REFRAIN compresse rivestite con film contiene i seguenti eccipienti:

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina, crospovidone, ipromellosa, talco, magnesio stearato.

Rivestimento: Ipromellosa, macrogol 400, titanio diossido (E 171), talco, ferro ossido giallo (E 172), ferro ossido rosso (E 172).

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 per di conservazione.

6.5 -Natura del confezionamento primario e contenuto della confezione

Astuccio in cartone e blister in PVC/Alluminio contenente 5 compresse.

6.6 -Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

NEOPHARMED GENTILI srl - Via San Giuseppe Cottolengo, 15 - 20143 Milano

8. Numero(i) dell' autorizzazione all'immissione in commercio

AIC n. 040131017 REFRAIN 250 mg compresse rivestite con film - 5 compresse

AIC n. 040131029 REFRAIN 500 mg compresse rivestite con film - 5 compresse

9. Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

Determinazione AIFA del 4/10/2011

10. Data di revisione del testo