

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alvand 250 mg compresse rivestite con film.

Alvand 500 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 250 mg di levofloxacinina in forma di levofloxacinina emiidrata.

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di levofloxacinina in forma di levofloxacinina emiidrata.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Alvand 250 mg compresse rivestite con film

Compressa di color pesca, oblunga, rivestita con film, con inciso "250", con una linea di frattura che separa "2" da "50" su di un lato ed "L" con linea di frattura sull'altro lato.

La compressa rivestita con film può essere divisa in due metà uguali.

Alvand 500 mg compresse rivestite con film

Compressa di color pesca, oblunga, rivestita con film, con inciso "500", con una linea di frattura che separa "5" da "00" su di un lato e con linea di frattura sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- Sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata secondo le linee-guida nazionali e/o locali sul trattamento delle infezioni delle vie respiratorie). Nella sinusite batterica acuta, Alvand deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato.
- Esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva, inclusa la bronchite (adeguatamente diagnosticata secondo le linee-guida nazionali e/o locali sul trattamento delle infezioni delle vie respiratorie). Nella esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica

ostruttiva, inclusa la bronchite, Alvand deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato.

- Polmoniti acquisite in comunità (quando è inappropriato usare gli agenti antibatterici che sono comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di questa infezione).
- Cistite non complicata. Nella Cistite non complicata, Alvand deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni è considerato inadeguato.
- Prostatite batterica cronica.
- Pielonefrite acuta e infezioni complicate delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4)
- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli. Nelle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, Alvand deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni è considerato inadeguato.

Prestare attenzione alle linee guida ufficiali sull'uso corretto degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Alvand può essere somministrato una o due volte al giorno. La dose dipende dal tipo, dalla gravità dell'infezione e dalla sensibilità del patogeno ritenuto causa dell'infezione.

Durata del trattamento

La durata del trattamento dipende dal decorso clinico della malattia (vedere la tabella sottostante). Come per le terapie antibiotiche in generale, la somministrazione di Alvand deve essere continuata per un minimo di 48-72 ore dopo lo sfebbramento, o dopo che è stata ottenuta l'evidenza dell'eradicazione batterica.

Modo di somministrazione

Le compresse di Alvand devono essere deglutite intere con sufficiente liquido. Possono essere spezzate lungo la linea di frattura per adattare la dose. Le compresse rivestite con film possono essere prese durante i pasti o tra un pasto e l'altro.

Le compresse di Alvand devono essere assunte almeno due ore prima o dopo la somministrazione di sali di ferro, antiacidi, o sucralfato, al fine di evitare una riduzione dell'assorbimento (v. paragrafo 4.5).

Le seguenti raccomandazioni posologiche possono essere fornite per levofloxacinina:

Dose in pazienti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina > 50 ml/min)

Indicazioni	Dosi singole giornaliere (in relazione alla gravità)	Durata del trattamento
Sinusite batterica acuta	500 mg una volta al giorno	10-14 giorni
Esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva, inclusa la bronchite	da 250 a 500 mg una volta al giorno	7-10 giorni
Polmoniti acquisite in comunità	500 mg una o due volte al giorno	7-14 giorni
Cistite non complicata	250 mg una volta al giorno	3 giorni
Pielonefrite acuta e infezioni complicate delle vie urinarie	250 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	250 mg una volta al giorno o 500 mg una o due volte al giorno	7-14 giorni

Pazienti con funzionalità renale compromessa (clearance della creatinina ≤ 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 CAPD)*	dosi successive 125 mg/48 h	dosi successive 125 mg/24 h	dosi successive 125 mg/24 h

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

Dose in pazienti con funzionalità epatica compromessa

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

Anziani

Non è necessaria alcuna modifica della dose se non quella imposta da considerazioni sulla funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4, Prolungamento del QT).

Popolazione pediatrica

Levofloxacina è controindicata nei bambini e negli adolescenti (minori di 18 anni) (vedere paragrafo 4.3).

4.3 Controindicazioni

Alvand non deve essere somministrato:

- a pazienti ipersensibili alla levofloxacina, 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 fluorochinoloni,
- a bambini o adolescenti nel periodo della crescita (minori di 18 anni),
- durante la gravidanza,
- alle donne che allattano al seno.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'uso di Alvand deve essere evitato nei pazienti che in passato hanno manifestato reazioni avverse gravi durante l'uso di medicinali contenenti chinoloni o fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento di questi pazienti con Alvand deve essere iniziato soltanto in assenza di opzioni terapeutiche alternative e dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere anche paragrafo 4.3).

Aneurisma e dissezione dell'aorta, e rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica

Studi epidemiologici riferiscono un rischio accresciuto di aneurisma e dissezione dell'aorta, in particolare nei pazienti anziani, nonché di rigurgito aortico e mitralico dopo l'assunzione di fluorochinoloni. Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza

di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8).

Pertanto, i fluorochinoloni devono essere usati soltanto dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche in soggetti con storia familiare positiva di aneurisma o malattia congenita delle valvole cardiache, o in pazienti con diagnosi pregressa di aneurisma e/o dissezione dell'aorta o malattia delle valvole cardiache, o in presenza di altri fattori di rischio o condizioni predisponenti:

- sia per aneurisma e dissezione dell'aorta che per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad es. disturbi del tessuto connettivo quali sindrome di Marfan o sindrome di Ehlers-Danlos, sindrome di Turner, malattia di Behçet, ipertensione, artrite reumatoide) o, in aggiunta:
- per aneurisma e dissezione dell'aorta (ad es. disturbi vascolari quali arterite di Takayasu o arterite a cellule giganti, o aterosclerosi nota o sindrome di Sjögren) o, in aggiunta:
- per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad es. endocardite infettiva).

Il rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, e di una loro rottura, può essere accresciuto in pazienti trattati contemporaneamente con corticosteroidi sistemici.

In caso di comparsa improvvisa di dolore addominale, toracico o dorsale/lombare, si deve consigliare ai pazienti di consultare immediatamente il medico del pronto soccorso.

I pazienti devono inoltre rivolgersi immediatamente al medico in presenza di dispnea acuta, palpitazioni cardiache di nuova insorgenza o sviluppo di edema addominale o delle estremità inferiori.

Nei casi più gravi di polmonite pneumococcica la terapia con levofloxacina può non essere ottimale.

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

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

La levofloxacina può essere somministrata per il trattamento della Sinusite batterica acuta e della esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva, inclusa la bronchite quando 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.

Tendinite e rottura di tendine

Tendiniti e rotture di tendine (in particolare, ma non solo, a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterali, possono manifestarsi già entro 48 ore dopo l'inizio del trattamento con chinoloni e fluorochinoloni e sono state segnalate fino a diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. Il rischio di tendinite e rottura di tendine è maggiore nei pazienti anziani, nei pazienti con compromissione renale, nei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi, nei pazienti che ricevono dosi giornaliere di 1.000 mg di levofloxacina e in quelli

trattati contemporaneamente con corticosteroidi. Pertanto, l'uso concomitante di corticosteroidi deve essere evitato. Nei pazienti anziani la dose giornaliera deve essere aggiustata in base alla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2).

Ai primi segni di tendinite (per es. gonfiore con dolore, infiammazione), il trattamento con Alvand deve essere interrotto e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. L'arto o gli arti affetti devono essere adeguatamente trattati (per es. immobilizzazione). I corticosteroidi non devono essere usati in presenza di segni di tendinopatia.

Malattia da Clostridium difficile

Se si manifesta una diarrea in particolare se grave e persistente e/o con sanguinamento durante o dopo la terapia con Alvand (anche diverse settimane dopo il trattamento), questa può essere sintomatica della malattia da *Clostridium difficile*, la cui forma più grave è la colite pseudo-membranosa (vedere paragrafo 4.8). È pertanto importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che sviluppano diarrea grave durante o dopo il trattamento con levofloxacina. Se si sospetta una colite pseudo-membranosa, Alvand deve essere sospesa immediatamente ed i pazienti devono essere trattati senza indugi con misure di supporto e con terapia specifica (es. vancomicina orale). In questa condizione clinica i prodotti che inibiscono la peristalsi sono controindicati.

Pazienti predisposti ad attacchi convulsivi

Alvand è controindicata in pazienti con anamnesi di epilessia e, come per altri chinoloni, deve essere utilizzata con estrema cautela nei pazienti predisposti ad attacchi convulsivi, come i soggetti con lesioni preesistenti del sistema nervoso centrale o i pazienti che ricevono terapie concomitanti con fenbufen e FANS simili, oppure farmaci come la teofillina che riducono la soglia convulsiva cerebrale (vedere anche paragrafo 4.5). In caso di attacchi convulsivi, il trattamento con Alvand deve essere sospeso.

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 e per tale ragione, se si vuole usare levofloxacina in questo tipo di pazienti, deve essere monitorato il potenziale verificarsi di emolisi.

Pazienti con compromissione renale

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

Reazioni da ipersensibilità

Levofloxacina può causare, occasionalmente dopo la dose iniziale, reazioni di ipersensibilità gravi e potenzialmente fatali (ad es. dall'angioedema fino allo shock anafilattico) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono sospendere immediatamente il trattamento e contattare il loro medico o un medico di emergenza, che inizierà appropriate misure di emergenza.

Reazioni avverse cutanee gravi

Con levofloxacina sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCARs) che includono necrosi epidermica tossica (TEN: nota anche come sindrome di Lyell), sindrome di Steven Johnson (SJS) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che potrebbero essere pericolose per la vita o fatali (vedere paragrafo 4.8). Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere avvisati dei segni e dei sintomi di SCAR e devono essere attentamente monitorati. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, levofloxacina deve essere interrotta immediatamente e deve essere preso in

considerazione un trattamento alternativo. Se il paziente con l'uso di levofloxacina ha sviluppato una SCAR come SJS, TEN o DRESS, il trattamento con levofloxacina nel paziente non deve essere ripreso in qualsiasi momento.

Disglicemia

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

Prevenzione della fotosensibilizzazione

Sebbene la fotosensibilizzazione sia molto rara, durante la terapia con levofloxacina si raccomanda di non esporsi inutilmente a luce solare intensa o a raggi U.V. artificiali (ad es. lampada solare, solarium) durante il trattamento e per 48 ore dopo la fine del trattamento al fine di evitare l'insorgenza di fotosensibilizzazione.

Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

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

Reazioni psicotiche

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

Disturbi cardiaci

Si deve cautela prestare particolare attenzione quando si usano i fluorochinoloni, incluso Alvand, 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 (per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- Squilibrio elettrolitico non corretto (per esempio ipokaliemia, ipomagnesemia)
- Patologia cardiaca (per esempio insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, bradicardia)

I pazienti anziani e le donne possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano il QTc. Pertanto si deve prestare particolare attenzione quando si somministrano i fluorochinoloni, incluso Alvand, in queste popolazioni. Vedere paragrafi 4.2, 4.5, 4.8 e 4.9).

Neuropatia periferica

Casi di polineuropatia sensoriale o sensitivo-motoria con conseguente parestesia, ipoestesia, disestesia o debolezza sono stati segnalati in pazienti trattati con chinoloni e fluorochinoloni. I pazienti in trattamento con Alvand devono essere avvisati di informare il medico prima di proseguire il trattamento qualora si manifestino sintomi di neuropatia quali dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento o debolezza, in modo da evitare l'insorgenza di una condizione potenzialmente irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi epatobiliari

Con levofloxacin sono stati segnalati casi di necrosi epatica anche con insufficienza epatica con rischio per la vita, principalmente in pazienti con gravi malattie concomitanti, ad es. sepsi (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati di sospendere il trattamento e contattare il loro medico se si presentano segni e sintomi di malattia epatica, come anoressia, itterizia, urine scure, prurito ed addome sensibile.

Esacerbazione della miastenia gravis

I fluorochinoloni, inclusa levofloxacin, hanno attività bloccante neuromuscolare e possono esasperare la debolezza muscolare in pazienti con miastenia gravis. Durante la commercializzazione, reazioni avverse gravi, incluso decesso e necessit  di supporto respiratorio, sono state associate all'uso di fluorochinoloni in pazienti con miastenia gravis. Levofloxacin non   raccomandata in pazienti con anamnesi di miastenia gravis.

Disturbi della visione

Se la visione diventa compromessa o se si verifica qualsiasi effetto sugli occhi, si deve consultare immediatamente un medico oculista (vedere paragrafi 4.7 e 4.8).

Superinfezione

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

Interferenza con le analisi di laboratorio

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

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

Reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate, disabilitanti e potenzialmente irreversibili

Casi molto rari di reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (muscoloscheletrico, nervoso, psichiatrico e sensorio), sono stati segnalati in pazienti che ricevevano chinoloni e fluorochinoloni, indipendentemente dall'et  e da fattori di rischio preesistenti. La somministrazione di Alvand deve essere interrotta immediatamente ai primi segni o sintomi di qualsiasi reazione avversa grave e i pazienti devono essere avvisati di consultare il medico prescrittore.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa rivestita con film, cio  essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Studi di interazione sono stati condotti solo in adulti.

Effetti di altri prodotti medicinali su Levofloxacin

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

L'assorbimento di levofloxacin risulta significativamente ridotto quando Alvand 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, sali di zinco 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 Alvand (vedere paragrafo 4.2). I sali di calcio hanno un effetto minimo sull'assorbimento orale di levofloxacin.

Sucralfato

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

Teofillina, fenbufen o antiinfiammatori non steroidei simili

In uno studio clinico non sono state evidenziate interazioni farmacocinetiche tra levofloxacin e teofillina. Tuttavia una marcata riduzione della soglia convulsiva può verificarsi quando i chinoloni vengono somministrati in concomitanza con teofillina, FANS o altri agenti capaci di abbassare la soglia convulsiva. In presenza di fenbufen le concentrazioni di levofloxacin sono risultate del 13% più elevate di quelle osservate somministrando il farmaco da solo.

Probenecid e cimetidina

Probenecid e cimetidina hanno dimostrato un effetto statisticamente significativo sulla eliminazione di levofloxacin. La clearance renale di levofloxacin è risultata ridotta con cimetidina (24%) e con probenecid (34%). Questo avviene perché entrambi i farmaci sono capaci di bloccare la secrezione di levofloxacin a livello dei tubuli renali. Tuttavia, è improbabile che alle dosi utilizzate negli studi clinici, le differenze statisticamente significative a livello cinetico abbiano rilevanza clinica.

Specialmente nei pazienti con compromissione renale si richiede particolare cautela in caso di contemporanea somministrazione di levofloxacin con farmaci che possono modificare la secrezione tubulare renale come probenecid e cimetidina.

Altre informazioni rilevanti

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

Effetti di Levofloxacin su altri prodotti medicinali

Ciclosporina

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

Antagonisti della vitamina K

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

Farmaci noti per prolungare l'intervallo QT

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

Altre forme di interazione

Cibo

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Alcuni effetti indesiderati (es. capogiri/vertigini, sonnolenza, disturbi visivi) possono alterare la capacità di concentrazione e di reazione con conseguente rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (ad es. durante la guida di automobili e l'uso di macchinari).

4.8 Effetti indesiderati

Le informazioni riportate di seguito, sono basate su dati da studi clinici effettuati su più di 5000 pazienti e ad una vasta esperienza di post-marketing.

Le reazioni avverse sono descritte per classi di organi secondo il sistema MedDRA.

Le frequenze sono state definite usando la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara (da $1/10.000$ a $< 1/1000$), molto rara ($< 1/10.000$), non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

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

Classificazione per sistemi e organi	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raro ($1/10.000$, $< 1/1000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla
---	---	---	---	---

				base dei 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)
Patologie endocrine			Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Ipoglicemia particolarmente nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4)	Iperglicemia Coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici*	Insomnia	Ansia Stato confusionale Nervosismo	Reazioni psicotiche (con ad esempio allucinazioni, paranoia) Depressione Agitazione Sogni anomali Incubi	Reazioni psicotiche Con comportamenti autolesivi compresi ideazione o tentativi di suicidio (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso*	Cefalea Capogiri	Sonnolenza Tremori Disgeusia	Convulsioni (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) Parestesie	Neuropatia periferica sensoriale (vedere paragrafo 4.4) Neuropatia periferica 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), uveite
Patologie dell'orecchio e del labirinto*		Vertigini	Tinnito	Perdita dell'udito Riduzione dell'udito
Patologie cardiache**			Tachicardia Palpitazioni	Tachicardia ventricolare che può portare ad arresto cardiaco. Aritmia ventricolare e torsioni di punta (segnalate soprattutto in pazienti con fattori di rischio per un prolungamento dell'intervallo QT), elettrocardiogramma con prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)
Patologie vascolari**	<i>Solo per la forma e.v.:</i> Flebite		Ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea		Broncospasma Polmonite allergica
Patologie gastrointestinali	Diarrea Vomito Nausea	Dolore addominale Dispepsia Flatulenza Stipsi		Diarrea emorragica che in casi molto rari può essere segnale di una enterocolite inclusa la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4) Pancreatite
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici (ALT-AST, fosfatasi	Aumento della bilirubina ematica		Ittero e gravi lesioni epatiche, inclusi casi di insufficienza epatica acuta letale,

	alcalina, GGT)			essenzialmente in pazienti con gravi patologie preesistenti (vedere paragrafo 4.4) Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo^b		Eruzione cutanea Prurito Orticaria Iperidrosi	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4), eruzione fissa da farmaco	Necrolisi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson Eritema multiforme Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4) Vasculite leucocitoclastica Stomatite
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo*		Artralgia Mialgia	Disturbi a carico dei tendini (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) compresa tendinite (ad esempio 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 (ad esempio tendine di Achille) (vedere paragrafi 4.3. e 4.4) Rottura dei legamenti Rottura muscolare Artrite
Patologie renali ed urinarie		Aumento della creatinina ematica	Insufficienza renale acuta (ad esempio dovuta a nefrite interstiziale)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*	<i>Solo per la forma e.v.:</i> Reazioni nel sito di infusione (dolore, arrossamento)	Astenia	Piressia	Dolore (incluso mal di schiena, dolore toracico e alle estremità)

*Casi molto rari di reazioni al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (incluse reazioni quali tendinite, rottura di tendine, artralgia, dolore gli arti, disturbi della deambulazione, neuropatie associate a parestesia, depressione, affaticamento, compromissione della memoria, disturbi del sonno e alterazione dell'udito, della vista, del gusto e dell'olfatto), sono stati segnalati in associazione con l'uso di chinoloni e fluorochinoloni, in alcuni casi indipendentemente da fattori di rischio preesistenti (vedere paragrafo 4.4).

**Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.4).

^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 fluorochinoloni includono:

- attacchi di porfiria in pazienti con porfiria.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

Nel 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 la CAPD, non sono efficaci nel rimuovere la levofloxacina dall'organismo. Non sono noti antidoti specifici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: fluorochinoloni. codice ATC J01MA.

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

Meccanismo d'azione

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

Rapporto PK/PD

Il grado di attività antibatterica della levofloxacina dipende dal rapporto tra l'area sotto la curva (AUC) e la concentrazione minima inibente (MIC).

Meccanismo di resistenza

Il principale meccanismo di resistenza è dovuto ad una mutazione *gyr-A*. *In vitro* c'è resistenza crociata tra la levofloxacina ed altri fluorochinoloni. Per il particolare meccanismo di azione non c'è resistenza crociata tra levofloxacina ed altre classi di agenti antibatterici.

Breakpoint

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

Breakpoint clinici EUCAST del MIC per levofloxacina (20-06-2006)

Patogeni	Sensibile	Resistente
Enterobacteriaceae	<1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	<1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	<1 mg/l	>2 mg/l
<i>S.pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	<1 mg/l	>2 mg/l
<i>H.influenzae M.catarrhalis</i> ²	<1 mg/l	>1 mg/l
Breakpoint non correlati a specie ³	≤1 mg/l	>2 mg/l

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

² Ceppi con valori di MIC al di sopra del breakpoint S/I sono molto rari o non ancora stati segnalati. I test di identificazione e di sensibilità antimicrobica su questi ceppi isolati devono essere ripetuti e se il risultato è confermato il materiale isolato deve essere inviato ad un laboratorio di riferimento.

³ I breakpoint non correlati ad una specie sono stati determinati principalmente sulla base di dati farmacocinetici/farmacodinamica e sono indipendenti dalla distribuzione dei MIC di specie specifiche. Essi sono da usare solo per specie alle quali non è stato attribuito un breakpoint specie-specifico e non sono da usare per specie in cui il test di sensibilità non è raccomandato o in cui non vi è sufficiente evidenza che la specie in questione siano un buon target (*Enterococcus*, *Neisseria*, Anaerobi Gram-negativi).

Spettro antibatterico

La prevalenza delle resistenze può variare geograficamente e con il tempo per le specie selezionate è auspicabile avere informazioni locali sulla resistenza particolarmente quando devono essere trattate infezioni gravi. Se necessario si deve chiedere consiglio ad un esperto quando la prevalenza locale della resistenza è tale che l'utilità dell'agente, almeno in alcuni tipi di infezione, è discutibile.

Specie comunemente sensibili

Batteri aerobici Gram-positivi

*Staphylococcus aureus*¹ meticillino-sensibile

Staphylococcus saprophyticus

Streptococchi, gruppi C e G

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

*Streptococcus pyogenes*¹

Batteri aerobici Gram-negativi

*Burkholderia cepacia*²
Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae*¹
*Haemophilus para-influenzae*¹
Klebsiella oxytoca
*Klebsiella pneumoniae*¹
*Moraxella catarrhalis*¹
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Batteri anaerobici:

Peptostreptococcus

Altri

*Chlamydophila pneumoniae*¹
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis
*Legionella pneumophila*¹
*Mycoplasma pneumoniae*¹
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Specie in cui la resistenza acquisita può essere un problema

Batteri aerobici Gram-positivi

*Enterococcus faecalis*¹
Staphylococcus aureus meticillino-resistente
Staphylococcus coagulase spp

Batteri aerobici Gram-negativi

*Acinetobacter baumannii*¹
*Citrobacter freundii*¹
Enterobacter aerogenes
Enterobacter agglomerans
*Enterobacter cloacae*¹
*Escherichia coli*¹
*Morganella morganii*¹
*Proteus mirabilis*¹
Providencia stuartii
*Pseudomonas aeruginosa*¹
*Serratia marcescens*¹

Batteri aerobici:

Bacteroides fragilis
*Bacteroides ovatus*²
*Bacteroides thetaiotamicron*²
*Bacteroides vulgatus*²

*Clostridium difficile*²

¹ L'efficacia clinica è stata dimostrata per i ceppi sensibili isolati nelle indicazioni cliniche approvate

² Sensibilità naturale intermedia.

Altre informazioni

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Somministrata per via orale, la levofloxacinina è rapidamente e quasi completamente assorbita con una concentrazione al picco plasmatico che si ottiene in 1 ora. La biodisponibilità assoluta è pari al 100% circa. Il cibo ha uno scarso effetto sull'assorbimento della levofloxacinina.

Distribuzione

Il legame di levofloxacinina con le proteine sieriche è di circa il 30-40%. Vi è un accumulo trascurabile, con dosi multiple di 500 mg somministrate una volta al giorno, mentre un accumulo modesto, ma prevedibile, di levofloxacinina si è riscontrato dopo somministrazione di 500 mg due volte al giorno. Lo stadio stazionario viene raggiunto entro 3 giorni.

Penetrazione nei tessuti e nei liquidi organici

Penetrazione nella mucosa bronchiale e nei liquidi degli epitelii di rivestimento

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

Penetrazione nel tessuto polmonare

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

Penetrazione nel liquido di bolla

Il massimo della concentrazione di circa 4,0 e 6,7 µg/ml nel liquido di bolla si raggiunge 2-4 ore dopo la somministrazione e dopo 3 giorni di trattamento con 500 mg una volta o due volte al giorno, rispettivamente.

Penetrazione nel liquido cerebro-spinale

Levofloxacinina presenta una scarsa penetrazione nel liquido cerebro-spinale.

Penetrazione nel tessuto prostatico

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

Concentrazione nelle urine

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

In seguito a somministrazione orale o endovenosa, la levofloxacin viene eliminata dal plasma lentamente ($t_{1/2}$: 6-8 ore). L'escrezione è prevalentemente renale (> 85% della dose somministrata).

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

Linearità

Levofloxacin segue una cinetica lineare in un intervallo da 50 a 600 mg.

Pazienti con insufficienza renale

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

Cl _{CR} (ml/min)	< 20	20-40	50-80
Cl _R (ml/min)	13	26	57
t _{1/2} (h)	35	27	9

Pazienti anziani

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

Differenze tra i sessi

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Reazioni avverse non osservate negli studi clinici ma osservate in animali a livelli di esposizione simili a quelli clinici e con possibile rilevanza per l'uso clinico, sono le seguenti:

Tossicità acuta

La dose letale mediana (DL₅₀) ottenuta nel topo e nel ratto dopo somministrazione per via orale di levofloxacin è risultata compresa tra 1500-2000 mg/kg.

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

Tossicità a dosi ripetute

Studi della durata di uno e sei mesi per somministrazione con sonda gastrica, sono stati condotti nel ratto e nella scimmia. Le dosi erano di 50, 200, 800 mg/kg al giorno e 20, 80, 320 mg/kg al giorno per la durata di

un mese e sei mesi nel ratto e di 10, 30, 100 mg/kg al giorno e 10, 25, 62,5 mg/kg al giorno per la durata di un mese e di sei mesi nella scimmia.

Segni di reazioni al trattamento di grado minore sono state osservate nel ratto principalmente alle dosi di 200 mg/kg al giorno ed oltre, con riduzione di consumo del cibo e leggeri effetti relativi ad alterazioni dei parametri ematologici e biochimici.

In questi studi il NOEL (No Observed Adverse Effect Level) è stato calcolato pari a 200 mg/kg al giorno e 20 mg/kg al giorno rispettivamente dopo un mese e sei mesi.

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

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

Tossicità riproduttiva

Levofloxacin non ha manifestato compromissione della fertilità o della riproduzione nel ratto a dosi di 360 mg/kg al giorno somministrate per via orale o a dosi fino a 100 mg/kg al giorno somministrate per via endovenosa.

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

Levofloxacin non ha effetti sulla fertilità ed il solo effetto sul feto è stato il ritardo della maturazione come risultato della tossicità materna.

Genotossicità

Levofloxacin non ha indotto mutazioni geniche sulle cellule batteriche o di mammiferi, ma ha indotto aberrazioni cromosomiche *in vitro* sulle cellule di polmone di criceto cinese a dosi di 100 µg/ml ed oltre, in assenza di attivazione metabolica.

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

Potenziale fototossicità

Studi sul topo dopo somministrazione orale o endovenosa hanno evidenziato una attività fototossica solo a dosi molto elevate. La levofloxacin non mostra potenziale attività genotossica nei test di fotomutagenesi mentre riduce lo sviluppo dei tumori nei test di fotocarcinogenesi.

Potenziale carcinogeno

Nessuna indicazione su una potenziale carcinogenicità è stata osservata in uno studio di due anni sul ratto, con somministrazione nella dieta (dosi di 0, 10, 30 e 100 mg/kg al giorno).

Tossicità per le articolazioni

Come per gli altri fluorochinoloni, la levofloxacin ha evidenziato alcuni effetti sulle cartilagini (bolle e cavità) in ratti e cani, più marcati nell'animale giovane.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

cellulosa microcristallina,
amido di mais,
silice colloidale anidra
crospovidone,
ipromellosa,
sodio stearil-fumarato.

Rivestimento della compressa:

ipromellosa,
titanio diossido (E171),
macrogol 400,
ossido di ferro rosso (E172),
ossido di ferro giallo (E172),
talco.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVdC-Alluminio, contenenti compresse rivestite con film.
Confezioni da 250 mg compresse rivestite con film: 3, 5, 7 o 10 compresse.
Confezioni da 500 mg compresse rivestite con film: 5, 7 o 10 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni per lo smaltimento

Nessuna richiesta particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

I.B.N. Savio S.r.l. – via del Mare, 36 – Pomezia (RM)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

" 250 mg compresse rivestite con film " 3 compresse PVC/PVdC/Al - AIC: 040480016

" 250 mg compresse rivestite con film " 5 compresse PVC/PVdC/Al- AIC: 040480028
"250 mg compresse rivestite con film " 7 compresse PVC/PVdC/Al - AIC: 040480030
"250 mg compresse rivestite con film " 10 compresse PVC/PVdC/Al - AIC: 040480042
" 500 mg compresse rivestite con film " 5 compresse PVC/PVdC/Al - AIC: 040480055
" 500 mg compresse rivestite con film " 7 compresse PVC/PVdC/Al - AIC: 040480067
" 500 mg compresse rivestite con film " 10 compresse PVC/PVdC/Al - AIC: 040480079

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 Agosto 2011

Data del rinnovo più recente: Maggio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco