

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1-DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KLEKTICA 500 mg compresse rivestite con film

2-COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3-FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film con una linea di frattura, di colore bianco-giallo pallido che tende al bianco-rossastro.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Negli adulti con infezioni di lieve o moderata gravità, KLEKTICA 500 mg, è indicato nel trattamento delle infezioni riportate di seguito, quando queste sono dovute a microrganismi sensibili alla levofloxacina:

- Sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata in riferimento alle linee guida nazionali e/o locali sul trattamento delle infezioni delle vie respiratorie e quando si ritiene inopportuno l'impiego di agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di questa infezione o quando questi ultimi non sono riusciti a risolvere l'infezione)
- Esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva, inclusa la bronchite (adeguatamente diagnosticata in riferimento alle linee guida nazionali e/o locali sul trattamento delle infezioni delle vie respiratorie e quando si ritiene inopportuno l'impiego di agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di questa infezione o quando questi ultimi non sono riusciti a risolvere l'infezione)
- Polmoniti acquisite in comunità (quando è ritenuto inopportuno l'utilizzo degli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di questa infezione)
- Pielonefrite acuta e infezioni complicate delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4)
- Prostatite batterica cronica
- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli Prima di prescrivere KLEKTICA 500 mg devono essere considerate le linee guida nazionali e/o locali sull'uso appropriato dei fluorochinoloni.

Nella sinusite batterica acuta, KLEKTICA deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato.

Nella esacerbazione acuta di broncopneumopatia cronica ostruttiva, inclusa la bronchite, KLEKTICA deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato.

Nelle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, KLEKTICA deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

KLEKTICA 500 mg viene somministrato 1 o 2 volte al giorno. Il dosaggio 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 (vedere tabella più sotto). Come per altre terapie antibiotiche, il trattamento con KLEKTICA 500 mg deve essere continuato per un minimo di 48-72 ore dopo lo sfebbramento, o dopo la dimostrazione di eradicazione batterica.

Modo di somministrazione

Le compresse di KLEKTICA 500 mg devono essere ingerite intere con una quantità sufficiente di liquido. La compressa può essere divisa agendo sulla linea di frattura per adattare la dose. Le compresse possono essere prese durante o lontano dai pasti. KLEKTICA 500 mg deve essere assunta almeno 2 ore prima o dopo la somministrazione di sali di ferro, antiacidi e sucralfato, al fine di evitare una riduzione dell'assorbimento (vedere paragrafo 4.5).

Posologia

Per KLEKTICA 500 mg possono essere date le seguenti indicazioni posologiche:

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

Indicazione	Dosi giornaliere (a seconda della gravità)	Durata del trattamento
Sinusite acuta	500 mg una volta al giorno.	10 – 14 giorni
Esacerbazione acuta della bronchite cronica	250-500 mg una volta al giorno.	7 – 10 giorni
Polmoniti acquisite in comunità	500 mg una o due volte al giorno	7 – 14 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie, inclusa la pielonefrite.	250 mg una volta al giorno.	7 – 10 giorni
Prostatite batterica cronica.	500 mg una volta al giorno.	28 giorni
Infezioni della cute e dei tessuti molli	250 mg una volta al giorno o 500 mg una o due volte al giorno	7 – 14 giorni

Popolazioni speciali

Compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina ≤ 50 ml/min)

	Schema posologico		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Clearance della creatinina	<i>Prima dose: 250 mg</i>	<i>Prima dose: 500 mg</i>	<i>Prima dose: 500 mg</i>
50 – 20 ml/min	<i>Dose successiva: 125 mg/24 h</i>	<i>Dose successiva: 250 mg/24 h</i>	<i>Dose successiva: 250 mg/12 h</i>
19 – 10 ml/min	<i>Dose successiva: 125 mg/48 h</i>	<i>Dose successiva: 125 mg/24 h</i>	<i>Dose successiva: 125 mg/12 h</i>
< 10 ml/min (incluse emodialisi e dialisi peritoneale ambulatoriale continua) ¹	<i>Dose successiva: 125 mg/48 h</i>	<i>Dose successiva: 125 mg/24 h</i>	<i>Dose successiva: 125 mg/24 h</i>

¹non sono richieste dosi aggiuntive dopo emodialisi o dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD).

Compromissione della funzionalità epatica

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

Nei pazienti anziani

Non è necessaria alcuna modifica della dose negli anziani se non quella imposta da considerazioni sulla funzionalità renale e sul prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4).

Nei bambini

KLEKTICA 500 mg è controindicato nei bambini e negli adolescenti in fase di crescita (vedere paragrafo 4.3).

4.3 Controindicazioni

KLEKTICA 500 mg non deve essere somministrata:

- a pazienti che abbiano manifestato ipersensibilità alla levofloxacina o ad altri chinolonici o a qualsiasi eccipiente in esso contenuto,
- a pazienti con epilessia,
- a pazienti con anamnesi di affezioni tendinee correlate alla somministrazione di fluorochinolonici,
- a bambini o adolescenti nel periodo della crescita,
- durante la gravidanza,
- a donne che allattano.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di KLEKTICA 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 KLEKTICA deve essere iniziato soltanto in assenza di opzioni terapeutiche alternative e dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere anche paragrafo 4.3).

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'età e da fattori di rischio preesistenti. La somministrazione di KLEKTICA 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.

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 KLEKTICA 500 mg può non essere ottimale. Le infezioni nosocomiali causate da *P. aeruginosa* possono richiedere terapia combinata.

Staphylococcus aureus resistente alla meticillina (MRSA)

La levofloxacinina non è efficace contro le infezioni sostenute da MRSA (vedere paragrafo 5.1). In caso di infezioni che si ritiene siano sostenute da MRSA la levofloxacinina dovrebbe essere associata ad un agente approvato per il trattamento di infezioni da MRSA.

Tendinite e rottura del 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 e in quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi. Pertanto, l'uso concomitante di corticosteroidi deve essere evitato.

Ai primi segni di tendinite (per es. gonfiore con dolore, infiammazione), il trattamento con KLEKTICA 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 diarrea, in particolare se grave, persistente e/o con sanguinamento, durante o dopo la terapia con KLEKTICA 500 mg, questa può essere sintomatica della malattia da *Clostridium difficile*, la cui forma più grave è la colite pseudomembranosa, affezione che, se sospettata, richiede l'interruzione immediata della terapia con KLEKTICA 500 mg e l'adozione immediata di specifiche misure di supporto (ad es. vancomicina orale). In questa situazione clinica i prodotti che inibiscono la peristalsi sono controindicati.

Pazienti predisposti ad attacchi convulsivi

KLEKTICA 500 mg è controindicato in pazienti con anamnesi di epilessia, e, come per altri chinolonici, deve essere usata con estrema cautela in pazienti predisposti ad attacchi convulsivi, come i soggetti con lesioni preesistenti del sistema nervoso centrale o i pazienti che ricevono terapie concomitanti con fenbufene e FANS simili, oppure farmaci come la teofillina che riducono la soglia convulsiva cerebrale (vedere paragrafo 4.5). In caso di crisi convulsive, il trattamento con levofloxacinina deve essere interrotto.

Pazienti con carenza di 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 la levofloxacinina deve essere usata con cautela.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Poiché la levofloxacinina viene escreta principalmente per via renale, le dosi di KLEKTICA 500 mg devono essere adattate in caso di compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni di ipersensibilità

La levofloxacinina può causare gravi reazioni di ipersensibilità potenzialmente fatali (ad esempio angioedema fino allo shock anafilattico), occasionalmente dopo somministrazione della dose iniziale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono interrompere immediatamente il trattamento e contattare il proprio medico o un medico di pronto soccorso, che avvierà le misure di emergenza appropriate.

Ipoglicemia

Come con tutti i chinoloni, è stata segnalata ipoglicemia, in genere nei pazienti diabetici in trattamento concomitante con un ipoglicemizzante orale (ad esempio glibenclamide) o con insulina. Nei pazienti diabetici si consiglia un regolare monitoraggio del glucosio ematico. (vedere paragrafo 4.8).

Prevenzione della fotosensibilizzazione

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

Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

A causa di un possibile incremento dei valori dei test di coagulazione (PT/INR) e/o dei sanguinamenti in pazienti trattati con KLEKTICA 500 mg in associazione con un antagonista 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 auto-lesivi - 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 prestare particolare attenzione quando si utilizzano i fluorochinoloni, inclusa Klektica, in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT, quali, ad 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, ipomagnesiemia)
- 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 Klektica, in queste popolazioni.
- patologia cardiaca (per esempio, insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, bradicardia)
- (vedere paragrafi 4.2 "Pazienti anziani", paragrafo 4.5, paragrafo 4.8, paragrafo 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 KLEKTICA 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).

Oppiacei

Nei pazienti trattati con levofloxacina, i metodi per la determinazione degli oppiacei nelle urine possono dare risultati falsi-positivi. Potrebbe essere necessario confermare i campioni positivi al test degli oppiacei con un metodo più specifico.

Alterazioni del sistema epatobiliare

Dopo il trattamento con levofloxacina sono stati descritti casi di necrosi epatica con eventuale insufficienza epatica potenzialmente letale, soprattutto in pazienti affetti da gravi malattie concomitanti, come ad esempio sepsi (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati di interrompere il trattamento e di contattare il 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.

Miastenia gravis

La levofloxacina può esacerbare i sintomi della miastenia gravis, che possono determinare una debolezza dei muscoli respiratori pericolosa per la vita. In caso di comparsa di segni di distress respiratorio devono essere adottate adeguate contromisure.

Reazioni avverse cutanee gravi

Con levofloxacina sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCARs) che includono necrolisi 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.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto di altri medicinali su KLEKTICA 500 mg

Sali di ferro, antiacidi contenenti magnesio o alluminio

L'assorbimento di levofloxacina risulta significativamente ridotto quando [KLEKTICA 500 mg viene somministrata in concomitanza con sali di ferro o antiacidi contenenti magnesio o alluminio. Si raccomanda

pertanto che preparazioni contenenti cationi bivalenti o trivalenti, come i sali di ferro o gli antiacidi contenenti magnesio o alluminio non siano somministrati 2 ore prima o dopo l'assunzione di KLEKTICA 500 mg. Non è stata evidenziata alcuna interazione con carbonato di calcio.

Sucralfato

Il sucralfato riduce significativamente la biodisponibilità di KLEKTICA 500 mg, quando somministrati contemporaneamente. Pertanto in caso di terapia concomitante con sucralfato e KLEKTICA 500 mg si raccomanda di somministrare il sucralfato 2 ore dopo la somministrazione di KLEKTICA 500 mg.

Teofillina, fenbufen o farmaci antinfiammatori 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 sull'eliminazione della levofloxacina. La clearance renale della levofloxacina è risultata ridotta del 24% con cimetidina e del 34% con probenecid. Questo avviene perché entrambi i farmaci sono capaci di bloccare la secrezione di 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.

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

Altre informazioni utili

Studi di farmacologia clinica hanno dimostrato che la farmacocinetica di levofloxacina non è stata influenzata in misura clinicamente rilevante in seguito alla somministrazione concomitante di levofloxacina e i seguenti farmaci: calcio carbonato, digossina, glibenclamide, ranitidina.

Effetto di KLEKTICA 500 mg su altri medicinali

Corticosteroidi

Il rischio di tendinite e di rotture tendinee è aumentato nei pazienti che utilizzano corticosteroidi.

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 levofloxacina in associazione con antagonisti della vitamina K (p.e. 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

Klektica come altri fluorochinoloni, deve essere usata 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, KLEKTICA 500 mg può essere somministrato indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi di riproduzione sull'animale non hanno evidenziato specifici problemi. Tuttavia, in assenza di dati nell'uomo e a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinolonici alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita KLEKTICA 500 mg non deve essere impiegata in gravidanza.

Allattamento

In assenza di dati nell'uomo e a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinolonici alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita KLEKTICA 500 mg non deve essere impiegata in donne che allattano (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 5.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

Nella tabella che segue vengono presentate le reazioni avverse, raggruppandole per sistemi organici secondo MedDRA.

Le frequenze vengono definite usando la seguente convenzione:

Molto comune	($\geq 1/10$)
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 $< 1/1.000$)
Molto raro	($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere valutata sulla base dei dati disponibili).

Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Frequenza	Effetti indesiderati
Infezioni e infestazioni	
Non comune	Infezione fungina (e proliferazione di altri microorganismi resistenti)
Patologie emolinfopoietiche	
Non comune	Leucopenia, eosinofilia
Raro	Trombocitopenia, neutropenia
Molto raro	Agranulocitosi
Frequenza non nota	Pancitopenia, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro	Shock anafilattico (vedere paragrafo 4.4). E' talvolta possibile la comparsa di reazioni anafilattiche e anafilattoidi anche dopo la somministrazione della prima dose.
Frequenza non nota	Ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune	Anoressia
Molto raro	Ipglicemia, per lo più in pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici*	
Non comune	Insonnia, nervosismo
Raro	Disturbi psicotici, depressione, stato confusionale, agitazione, ansia
Molto raro	Reazioni psicotiche con comportamenti auto-lesivi, compresi ideazione o atti suicidari (vedere paragrafo 4.4), allucinazioni
Patologie nervose	
Non comune	Capogiri, cefalea, sonnolenza
Raro	Convulsioni, tremori, parestesia
Molto raro	Neuropatia periferica sensoriale o senso-motoria, disgeusia compresi ageusia, parosmia, anosmia
Patologie oculari*	
Molto raro	Alterazioni della visione
Patologie dell'apparato uditivo e vestibolare*	

Frequenza	Effetti indesiderati
Non comune	Vertigini
Molto raro	Compromissione dell'udito
Frequenza non nota	Tinnito
Patologie cardiache**	
Raro	Tachicardia
Frequenza non nota	Aritmia ventricolare e torsione di punta (riportati prevalentemente in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT), QT prolungato all'ECG (vedere paragrafi 4.4" e 4.9)
Patologie vascolari**	
Raro	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Raro	Broncospasmo, dispnea
Molto raro	Polmonite allergica
Patologie gastrointestinali	
Comune	Diarrea, nausea
Non comune	Vomito, dolore addominale, dispepsia, flatulenza, stipsi
Raro	Diarrea emorragica che in casi molto rari può essere indicativa di enterocolite, inclusa la colite pseudomembranosa
Alterazioni del sistema epatobiliare	
Comune	Aumento degli enzimi epatici (ALT/AST, fosfatasi alcalina, GGT)
Non comune	Aumento della bilirubina ematica
Molto raro	Epatite
Frequenza non nota	Sono stati riferiti casi di ittero e grave danno epatico, inclusi casi di insufficienza epatica acuta, con la levofloxacina, soprattutto in pazienti con gravi malattie sottostanti (vedere paragrafo 4.4).
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Rash, prurito.
Raro	Orticaria, Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4), eruzione fissa da farmaco
Molto raro	Edema angioneurotico, reazioni di fotosensibilità
Frequenza non nota	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, iperidrosi
E' possibile la comparsa di reazioni muco-cutanee anche dopo la somministrazione della prima dose.	
Patologie dell'apparato muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo*	
Raro	Disturbi a carico dei tendini (vedere paragrafo 4.4), compresa la tendinite (ad esempio tendine di Achille) artralgia, mialgia
Molto raro	Rottura del tendine (vedere paragrafo 4.4) che può verificarsi entro 48 ore dall'inizio del trattamento ed essere bilaterale, indebolimento muscolare che può risultare di particolare rilevanza in soggetti affetti da miastenia gravis.
Frequenza non nota	Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie	
Non comune	Aumento della creatinina ematica
Molto raro	Insufficienza renale acuta (p.e. secondaria a nefrite interstiziale)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*	
Non comune	Astenia
Molto raro	Piressia
Frequenza non nota	Dolore (incluso dolore alla schiena, al torace ed alle estremità)
Patologie endocrine	
Raro	Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)

*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).

Altri effetti indesiderati associati alla somministrazione di fluorochinoloni includono:

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <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 attesi dopo sovradosaggio acuto di KLEKTICA 500 mg sono quelli a livello del Sistema Nervoso Centrale quali: confusione, capogiri, compromissione della coscienza, attacchi convulsivi, prolungamento dell'intervallo QT e reazioni a livello del tratto gastrointestinale come nausea ed erosioni della mucosa.

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 utilizzati a protezione della mucosa gastrica, L'emodialisi, inclusa la dialisi peritoneale e la dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD), non sono efficaci nel rimuovere la levofloxacina dall'organismo. Non sono noti antidoti specifici.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antibatterici chinolonici, fluorochinoloni

Codice ATC: J01MA12

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

Meccanismo d'azione

Come agente antibatterico della classe dei fluorochinoloni, la levofloxacina esplica un'azione sul complesso DNA-DNA-girasi e topoisomerasi IV.

Rapporto tra farmacocinetica/farmacodinamica

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

Il principale meccanismo di resistenza è dovuto ad una mutazione in *gyr-A*. *In vitro 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, raccomandati dall'EUCAST per levofloxacina, in base ai quali si distinguono i microrganismi sensibili da quelli con sensibilità intermedia e quelli con sensibilità intermedia dai resistenti, sono riportati nella tabella di seguito per test MIC (mg/L).

Breakpoints clinici, espressi in MIC, per levofloxacina, raccomandati dall'EUCAST (07-04-2009):

Patogeno	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>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> ²	≤1 mg/l	>1 mg/l
Breakpoint non correlati alla specie ³	≤1 mg/l	>2 mg/l

¹ Il breakpoint S/I è stato aumentato da 1.0 a 2.0 per evitare di separare la distribuzione di MIC "wild type"... I breakpoints sono correlati alla terapia ad alte dosi.

² I ceppi con i valori di MIC superiori al breakpoint S/I sono molto rari o non ancora riportati. In questi casi i test di identificazione e di sensibilità antimicrobica devono essere ripetuti su ciascun ceppo isolato e se il risultato è confermato, il ceppo deve essere inviato al laboratorio di riferimento. In assenza di evidenza di risposta clinica per gli isolati confermati con MIC al di sopra del "breakpoint" di resistenza (in corsivo), questi devono essere considerati resistenti. *Haemophilus/Moraxella* - nel *H. influenzae* si può manifestare resistenza di basso livello ai fluorochinoloni. Non sembra che la resistenza di basso livello abbia rilevanza clinica nelle infezioni respiratorie da *H. influenzae*.

³ I valori di breakpoint non-specie correlati sono stati determinati soprattutto sulla base di dati di farmacocinetica/farmacodinamica e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC di specifiche specie. Devono essere usati solo per specie non menzionate nella tabella o nelle note a margine.

La seguente tabella mostra i valori di "breakpoint" del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), ex "breakpoint" del NCCLS, per levofloxacin, in base ai quali si distinguono i microrganismi sensibili da quelli con sensibilità intermedia e quelli con sensibilità intermedia dai resistenti, in termini di MIC (µg/l) o per le prove di diffusione su disco (diametro della zona [mm],) utilizzando un disco di ciprofloxacina da 5 µg.

Valori MIC raccomandati dal CLSI e breakpoints di diffusione su disco per levofloxacin (M100-S17, 2007):

Patogeno	Sensibile	Resistente
Enterobacteriaceae	≤2 µg/ml ≥17 mm	≥8 µg/ml ≤13 mm
Non Enterobacteriaceae	≤2 µg/ml ≥17 mm	≥8 µg/ml ≤13 mm
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤2 µg/ml ≥17 mm	≥8 µg/ml ≤13 mm
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤2 µg/ml ≥17 mm	≥8 µg/ml ≤13 mm
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 µg/ml ≥19 mm	≥4 µg/ml ≤15 mm
<i>Enterococcus spp.</i>	≤2 µg/ml ≥17 mm	≥8 µg/ml ≤13 mm
<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> ¹	≤2 µg/ml ≥17 mm	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤2 µg/ml ≥17 mm	≥8 µg/ml ≤13 mm
<i>Streptococco beta emolitico</i>	≤2 µg/ml ≥17 mm	≥8 µg/ml ≤13 mm

¹ L'assenza o la rara possibilità di comparsa di ceppi resistenti preclude la definizione di categorie di risultati oltre quella dei "sensibili". Per i ceppi che danno risultati che fanno pensare a una categoria "non sensibile", l'identificazione del microrganismo e i risultati del test di sensibilità antimicrobica devono essere confermati da un laboratorio di riferimento che utilizza il metodo di diluizione standard del CLSI.

Spettro antibatterico

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per le specie selezionate ed è auspicabile avere informazioni locali sulla resistenza, soprattutto quando si trattano infezioni gravi. Quando necessario, si deve richiedere il parere di un esperto, nei casi in cui la prevalenza locale di resistenza è tale che l'utilità della sostanza attiva in almeno alcuni tipi di infezione è dubbia.

<p>Specie comunemente sensibili Batteri Aerobi Gram-positivi <i>Staphylococcus aureus</i>* <i>meticillino-sensibile</i></p>

Staphylococcus saprophyticus
Streptococchi di gruppo C e G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae *
Streptococcus pyogenes *

Batteri Gram-negativi aerobici

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

Batteri anaerobi

Peptostreptococcus

Altri

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

Specie per cui la resistenza acquisita può costituire un problema

Batteri Aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecalis *
Staphylococcus aureus, resistente alla meticillina
Staphylococcus spp coagulasi negativo

Batteri Gram-negativi aerobici

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

Batteri anaerobi

Bacteroides fragilis
Bacteroides ovatus **
Bacteroides thetaiotaomicron **
Bacteroides vulgatus **
Clostridium difficile **

* E' stata dimostrata l'efficacia clinica per isolati sensibili in indicazioni cliniche approvate.

** Sensibilità intermedia naturale

Altre informazioni

Le infezioni nosocomiali causate da *P. aeruginosa* possono richiedere 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 poco effetto sull'assorbimento della levofloxacinina.

Distribuzione

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

Penetrazione nei tessuti e nei liquidi dell'organismo

Penetrazione nella mucosa bronchiale e nei liquidi degli epitelii di rivestimento

Le massime concentrazioni di levofloxacinina nella mucosa bronchiale e nei liquidi degli epitelii di rivestimento sono rispettivamente di 8.3 µg/g e 10.8 µg/ml dopo somministrazione di 500 mg per via orale e si evidenziano dopo circa un'ora dalla somministrazione.

Penetrazione nel tessuto polmonare

La concentrazione massima di levofloxacinina nel tessuto polmonare dopo somministrazione di 500 mg per via orale risulta 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 delle bolle

Il massimo della concentrazione di levofloxacinina nel liquido delle bolle pari a circa 4.0 e 6.7 µg/ml si raggiunge 2-4 ore dopo la somministrazione e dopo 3 giorni di trattamento con 500 mg una volta o due volte al giorno, rispettivamente.

Penetrazione nel liquido cerebrospinale

La levofloxacinina presenta una scarsa penetrazione nel liquido cerebrospinale.

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 rispettivamente di 8,7 µg/g, 8,2 µg/g and 2,0 µg/g dopo 2, 6 e 24 ore; il rapporto medio delle concentrazioni prostata/plasma è di 1,84.

Concentrazione nelle urine

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

In seguito a somministrazione orale o endovenosa, la levofloxacinina 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

Levofloxacinina mostra una farmacocinetica lineare entro un range da 50 a 600 mg.

Pazienti con insufficienza renale

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

Cl _{cr} [ml/min]	< 20	20 – 40	50 – 80
Cl _R [ml/min]	13	26	57
t _{1/2} [h]	35	27	9

Soggetti anziani

Non sono presenti differenze significative nella cinetica della levofloxacina tra soggetti giovani e anziani eccetto 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 levofloxacina. Non ci sono evidenze circa la rilevanza clinica di tali differenze.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

La dose letale mediana (DL₅₀) ottenuta nel topo e nel ratto dopo somministrazione orale di levofloxacina è risultata compresa tra 1.500 – 2.000 mg/kg.

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

Tossicità a dose ripetuta

Sono stati condotti studi della durata di uno e sei mesi per somministrazione con sonda gastrica nel ratto e nella scimmia. Le dosi erano di 50, 200, 800 mg/kg/die e 20, 80, 320 mg/kg/die per la durata di un mese e sei mesi nel ratto e di 10, 30, 100 mg/kg/die e 10, 25, 62,5 mg/kg/die per la durata di un mese e di sei mesi nella scimmia.

Reazioni al trattamento di grado minore sono state osservate nel ratto principalmente alle dosi di 200 mg/kg/die ed oltre, con leggeri effetti relativi alla riduzione di consumo del cibo ed a modeste alterazioni dei parametri ematologici e biochimici. In questi studi il NOEL (No Observed Adverse Effect Level) è stato calcolato pari a 200 mg/kg/die e 20 mg/kg/die rispettivamente dopo un mese e sei mesi.

La tossicità dopo somministrazione orale di 100 mg/kg/die nella scimmia è risultata minima con riduzione del peso corporeo, accompagnata da salivazione, diarrea e diminuzione del pH urinario in alcuni animali a tale dose. Nessun segno di tossicità è stato evidenziato negli studi a sei mesi. Il NOEL è stato calcolato pari a 30 mg/kg/die e di 62.5 mg/kg/die 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/die, rispettivamente.

Tossicità riproduttiva

La levofloxacina non ha manifestato compromissione della fertilità o della riproduzione nel ratto a dosi di 360 mg/Kg/die somministrate per via orale o a dosi fino a 100 mg/Kg/die somministrate per via endovenosa.

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

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

Genotossicità

La levofloxacina 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 o superiori, in assenza di attivazione metabolica. I test *in vivo* (micronucleo, scambio dei cromatidi cellulari, sintesi del DNA non programmato, test letale dominante) non evidenziano alcun potenziale genotossico.

Potenziale fototossico

Studi sul topo dopo somministrazione orale o endovenosa hanno evidenziato un'attività fototossica della levofloxacina solo a dosi molto elevate. La levofloxacina non mostra potenziale attività genotossica nei test di fotomutagenesi mentre riduce lo sviluppo di tumori nei test di foto cancerogenesi.

Potenziale cancerogeno

Nessuna indicazione su una potenziale cancerogenicità è stata osservata in uno studio sul ratto trattato a dosi di 0, 10, 30 e 100 mg/Kg/die per due anni.

Tossicità alla cartilagine

Come per gli altri fluorochinolonici, la levofloxacin ha evidenziato alcuni effetti sulle cartilagini (formazione di bolle e cavità) di ratto e cane. Questi effetti sono risultati più evidenti nell'animale giovane.

6-INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1-Elenco degli eccipienti

KLEKTICA compresse rivestite con film da 500 mg contiene i seguenti eccipienti:

Nucleo della compressa:

crospovidone, ipromellosa, cellulosa microcristallina, sodio stearilfumarato.

Rivestimento:

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

6.2-Incompatibilità

Non pertinente.

6.3-Periodo di validità

1 anno

6.4-Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna precauzione particolare.

6.5-Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio PVC.

Confezione contenente 5 compresse rivestite con film da 500 mg.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6-Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Una linea di frattura sulla compressa permette di adattare il dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

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

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FARTO SRL – FARMACO BIOCHIMICO TOSCANO
VIALE ALESSANDRO GUIDONI, 97
50127 FIRENZE

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

KLEKTICA 500 mg compresse rivestite con film: AIC n. 040521027

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1-DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KLEKTICA 250 mg compresse rivestite con film

2-COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3-FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film con una linea di frattura, di colore bianco-giallo pallido che tende al bianco-rossastro.

4- INFORMAZIONI CLINICHE

4.1-Indicazioni terapeutiche

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

Negli adulti con infezioni di lieve o moderata gravità, KLEKTICA 250 mg, è indicata nel trattamento delle infezioni riportate di seguito, quando queste sono dovute a microrganismi sensibili alla levofloxacina:

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

Esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva, inclusa la bronchite (adeguatamente diagnosticata in riferimento alle linee guida nazionali e/o locali sul trattamento delle infezioni delle vie respiratorie e quando si ritiene inopportuno l'impiego di agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di questa infezione o quando questi ultimi non sono riusciti a risolvere l'infezione)

Polmoniti acquisite in comunità (quando è ritenuto inopportuno l'utilizzo degli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di questa infezione)

Infezioni non complicate delle vie urinarie

Pielonefrite acuta e infezioni complicate delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4) Prostatite batterica cronica
Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli
Prima di prescrivere KLEKTICA 250 mg devono essere considerate le linee guida nazionali e/o locali sull'uso appropriato dei fluorochinolonici.

Nella sinusite batterica acuta, KLEKTICA deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato.

Nella esacerbazione acuta di broncopneumopatia cronica ostruttiva, inclusa la bronchite, KLEKTICA deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato.

Nelle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, KLEKTICA deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato.

4.2 - Posologia e modo di somministrazione

KLEKTICA 250 mg viene somministrata 1 o 2 volte al giorno. Il dosaggio 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 (vedere tabella più sotto). Come per altre terapie antibiotiche, il trattamento con KLEKTICA 250 mg deve essere continuato per un minimo di 48-72 ore dopo lo sfebbramento, o dopo la dimostrazione di eradicazione batterica.

Modo di somministrazione

Le compresse in KLEKTICA 250 mg devono essere ingerite intere con una quantità sufficiente di liquido. La compressa può essere divisa agendo sulla linea di frattura per adattare la dose. Le compresse possono essere prese durante o lontano dai pasti. KLEKTICA 250 mg deve essere assunta almeno 2 ore prima o dopo la somministrazione di sali di ferro, antiacidi e sucralfato, al fine di evitare una riduzione dell'assorbimento (vedere paragrafo 4.5).

Posologia

Per KLEKTICA 250 mg possono essere date le seguenti indicazioni posologiche:

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

Indicazione	Dosi giornaliere (a seconda della gravità)	Durata del trattamento
Sinusite acuta	500 mg una volta al giorno.	10 – 14 giorni
Esacerbazione acuta della bronchite cronica	250-500 mg una volta al giorno.	7 – 10 giorni
Polmoniti acquisite in comunità	500 mg una o due volte al giorno	7 – 14 giorni
Infezioni non complicate delle vie urinarie	250 mg una volta al giorno.	3 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie, inclusa la pielonefrite.	250 mg una volta al giorno.	7 – 10 giorni
Prostatite batterica cronica.	500 mg una volta al giorno.	28 giorni
Infezioni della cute e dei tessuti molli	250 mg una volta al giorno o 500 mg una o due volte al giorno	7 – 14 giorni

Popolazioni speciali

Compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina ≤ 50 ml/min)

	Schema posologico		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Clearance della creatinina	<i>Prima dose:</i> 250 mg	<i>Prima dose:</i> 500 mg	<i>Prima dose:</i> 500 mg
50 – 20 ml/min	<i>Dose successiva:</i> 125 mg/24 h	<i>Dose successiva:</i> 250 mg/24 h	<i>Dose successiva:</i> 250 mg/12 h
19 – 10 ml/min	<i>Dose successiva:</i> 125 mg/48 h	<i>Dose successiva:</i> 125 mg/24 h	<i>Dose successiva:</i> 125 mg/12 h
< 10 ml/min (incluse emodialisi e dialisi peritoneale ambulatoriale continua) ¹	<i>Dose successiva:</i> 125 mg/48 h	<i>Dose successiva:</i> 125 mg/24 h	<i>Dose successiva:</i> 125 mg/24 h

¹non sono richieste dosi aggiuntive dopo emodialisi o dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD).

Compromissione della funzionalità epatica

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

Nei pazienti anziani

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

Nei bambini

KLEKTICA 250 mg è controindicata nei bambini e negli adolescenti in fase di crescita (vedere paragrafo 4.3).

4.3 Controindicazioni

KLEKTICA 250 mg non deve essere somministrata:

- a pazienti che abbiano manifestato ipersensibilità alla levofloxacina o ad altri chinolonici o a qualsiasi eccipiente in esso contenuto,
- a pazienti con epilessia,
- a pazienti con anamnesi di affezioni tendinee correlate alla somministrazione di fluorochinolonici,
- a bambini o adolescenti nel periodo della crescita,
- durante la gravidanza,
- a donne che allattano.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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 fluorochinolonici, indipendentemente dall'età e da fattori di rischio preesistenti. La somministrazione di KLEKTICA 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.

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 fluorochinolonici. 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 fluorochinolonici (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, i fluorochinolonici 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 KLEKTICA 250 mg può non essere ottimale.

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

Staphylococcus aureus resistente alla meticillina (MRSA)

La levofloxacina non è efficace contro le infezioni sostenute da MRSA (vedere paragrafo 5.1). In caso di infezioni che si ritiene siano sostenute da MRSA la levofloxacina dovrebbe essere associata ad un agente approvato per il trattamento di infezioni da MRSA.

Tendinite e rottura del 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 e in quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi. Pertanto, l'uso concomitante di corticosteroidi deve essere evitato.

Ai primi segni di tendinite (per es. gonfiore con dolore, infiammazione), il trattamento con KLEKTICA 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 diarrea, in particolare se grave, persistente e/o con sanguinamento, durante o dopo la terapia con KLEKTICA 250 mg, questa può essere sintomatica della malattia da *Clostridium difficile*, la cui forma più grave è la colite pseudomembranosa, affezione che, se sospettata, richiede l'interruzione immediata della terapia con KLEKTICA 250 mg e l'adozione immediata di specifiche misure di supporto (ad es. vancomicina orale). In questa situazione clinica i prodotti che inibiscono la peristalsi sono controindicati.

Pazienti predisposti ad attacchi convulsivi

KLEKTICA 250 mg è controindicata in pazienti con anamnesi di epilessia, e, come per altri chinolonici, deve essere usata con estrema cautela in pazienti predisposti ad attacchi convulsivi, come i soggetti con lesioni preesistenti del sistema nervoso centrale o i pazienti che ricevono terapie concomitanti con fenbufene e FANS simili, oppure farmaci come la teofillina che riducono la soglia convulsiva cerebrale (vedere paragrafo 4.5). In caso di crisi convulsive, il trattamento con levofloxacina deve essere interrotto.

Pazienti con carenza di 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 la levofloxacina deve essere usata con cautela.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Poiché la levofloxacina viene escreta principalmente per via renale, le dosi di KLEKTICA 250 mg devono essere adattate in caso di compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni di ipersensibilità

La levofloxacina può causare gravi reazioni di ipersensibilità potenzialmente fatali (ad esempio angioedema fino allo shock anafilattico), occasionalmente dopo somministrazione della dose iniziale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono interrompere immediatamente il trattamento e contattare il proprio medico o un medico di pronto soccorso, che avvierà le misure di emergenza appropriate.

Ipoglicemia

Come con tutti i chinoloni, è stata segnalata ipoglicemia, in genere nei pazienti diabetici in trattamento concomitante con un ipoglicemizzante orale (ad esempio glibenclamide) o con insulina. Nei pazienti diabetici si consiglia un regolare monitoraggio del glucosio ematico. (vedere paragrafo 4.8).

Prevenzione della fotosensibilizzazione

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

Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

A causa di un possibile incremento dei valori dei test di coagulazione (PT/INR) e/o dei sanguinamenti in pazienti trattati con KLEKTICA 250 mg in associazione con un antagonista 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 auto-lesivi - 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 prestare particolare attenzione quando si utilizzano i fluorochinoloni, inclusa Klektica, in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT, quali, ad 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, ipomagnesiemia)
- 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 Klektica, in queste popolazioni.
- patologia cardiaca (per esempio, insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, bradicardia)
- (vedere paragrafi 4.2 "Pazienti anziani", paragrafo 4.5, paragrafo 4.8, paragrafo 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 KLEKTICA 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).

Oppiacei

Nei pazienti trattati con levofloxacina, i metodi per la determinazione degli oppiacei nelle urine possono dare risultati falsi-positivi. Potrebbe essere necessario confermare i campioni positivi al test degli oppiacei con un metodo più specifico.

Alterazioni del sistema epatobiliare

Dopo il trattamento con levofloxacina sono stati descritti casi di necrosi epatica con eventuale insufficienza epatica potenzialmente letale, soprattutto in pazienti affetti da gravi malattie concomitanti, come ad esempio sepsi (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati di interrompere il trattamento e di contattare il 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.

Miastenia gravis

La levofloxacina può esacerbare i sintomi della miastenia gravis, che possono determinare una debolezza dei muscoli respiratori pericolosa per la vita. In caso di comparsa di segni di distress respiratorio devono essere adottate adeguate contromisure

Reazioni avverse cutanee gravi

Con levofloxacina sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCARs) che includono necrolisi 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.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto di altri medicinali su KLEKTICA 250 mg

Sali di ferro, antiacidi contenenti magnesio o alluminio

L'assorbimento di levofloxacina risulta significativamente ridotto quando KLEKTICA 250 mg viene somministrata in concomitanza con sali di ferro o antiacidi contenenti magnesio o alluminio. Si raccomanda pertanto che preparazioni contenenti cationi bivalenti o trivalenti, come i sali di ferro o gli antiacidi contenenti magnesio o alluminio non siano somministrati 2 ore prima o dopo l'assunzione di KLEKTICA 250 mg. Non è stata evidenziata alcuna interazione con carbonato di calcio.

Sucralfato

Il sucralfato riduce significativamente la biodisponibilità di KLEKTICA 250 mg, quando somministrati contemporaneamente. Pertanto in caso di terapia concomitante con sucralfato e KLEKTICA 250 mg si raccomanda di somministrare il sucralfato 2 ore dopo la somministrazione di KLEKTICA 250 mg.

Teofillina, fenbufen o farmaci antinfiammatori 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 sull'eliminazione della levofloxacina. La clearance renale della levofloxacina è risultata ridotta del 24% con cimetidina e del 34% con probenecid. Questo avviene perché entrambi i farmaci sono capaci di bloccare la secrezione di 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.

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

Altre informazioni utili

Studi di farmacologia clinica hanno dimostrato che la farmacocinetica di levofloxacina non è stata influenzata in misura clinicamente rilevante in seguito alla somministrazione concomitante di levofloxacina ed i seguenti farmaci: calcio carbonato, digossina, glibenclamide, ranitidina.

Effetto di KLEKTICA 250 mg 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 levofloxacina in associazione con antagonisti della vitamina K (p.e. 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

Kletica come altri fluorochinolonici, deve essere usata 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, KLEKTICA 250 mg può essere somministrata indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi di riproduzione sull'animale non hanno evidenziato specifici problemi. Tuttavia, in assenza di dati nell'uomo e a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinolonici alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita KLEKTICA 250 mg non deve essere impiegato in gravidanza.

Allattamento

In assenza di dati nell'uomo e a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinolonici alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita KLEKTICA 250 mg non deve essere impiegata in donne che allattano (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 5.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

Nella tabella che segue vengono presentate le reazioni avverse, raggruppandole per sistemi organici secondo MedDRA.

Le frequenze vengono definite usando la seguente convenzione:

Molto comune	($\geq 1/10$)
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 $< 1/1.000$)
Molto raro	($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere valutata sulla base dei dati disponibili).

Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Frequenza	Effetti indesiderati
Infezioni e infestazioni	
Non comune	Infezione fungina (e proliferazione di altri microorganismi resistenti)
Patologie emolinfopoietiche	
Non comune	Leucopenia, eosinofilia
Raro	Trombocitopenia, neutropenia
Molto raro	Agranulocitosi
Frequenza non nota	Pancitopenia, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro	Shock anafilattico (vedere paragrafo 4.4). E' talvolta possibile la comparsa di reazioni anafilattiche e anafilattoidi anche dopo la somministrazione della prima dose.
Frequenza non nota	Ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune	Anoressia
Molto raro	Ipoglicemia, per lo più in pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici*	
Non comune	Insonnia, nervosismo
Raro	Disturbi psicotici, depressione, stato confusionale, agitazione, ansia
Molto raro	Reazioni psicotiche con comportamenti auto-lesivi, compresi ideazione o atti suicidari (vedere paragrafo 4.4), allucinazioni
Patologie nervose*	
Non comune	Capogiri, cefalea, sonnolenza
Raro	Convulsioni, tremori, parestesia
Molto raro	Neuropatia periferica sensoriale o senso-motoria, disgeusia compresi ageusia, parosmia, anosmia
Patologie oculari*	
Molto raro	Alterazioni della visione
Patologie dell'apparato uditivo e vestibolare*	

Frequenza	Effetti indesiderati
Non comune	Vertigini
Molto raro	Compromissione dell'udito
Frequenza non nota	Tinnito
Patologie cardiache**	
Raro	Tachicardia
Frequenza non nota	Aritmia ventricolare e torsione di punta (riportati prevalentemente in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT), QT prolungato all'ECG(vedere paragrafi 4.4" e 4.9)
Patologie vascolari**	
Raro	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Raro	Broncospasmo, dispnea
Molto raro	Polmonite allergica
Patologie gastrointestinali	
Comune	Diarrea, nausea
Non comune	Vomito, dolore addominale, dispepsia, flatulenza, stipsi
Raro	Diarrea emorragica che in casi molto rari può essere indicativa di enterocolite, inclusa la colite pseudomembranosa
Alterazioni del sistema epatobiliare	
Comune	Aumento degli enzimi epatici (ALT/AST, fosfatasi alcalina, GGT)
Non comune	Aumento della bilirubina ematica
Molto raro	Epatite
Frequenza non nota	Sono stati riferiti casi di ittero e grave danno epatico, inclusi casi di insufficienza epatica acuta, con la levofloxacina, soprattutto in pazienti con gravi malattie sottostanti (vedere paragrafo 4.4).
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Rash, prurito.
Raro	Orticaria, Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4), eruzione fissa da farmaco
Molto raro	Edema angioneurotico, reazioni di fotosensibilità
Frequenza non nota	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, iperidrosi
E' possibile la comparsa di reazioni muco-cutanee anche dopo la somministrazione della prima dose.	
Patologie dell'apparato muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo*	
Raro	Disturbi a carico dei tendini (vedere paragrafo 4.4), compresa la tendinite (ad esempio tendine di Achille) artralgia, mialgia
Molto raro	Rottura del tendine (vedere paragrafo 4.4) che può verificarsi entro 48 ore dall'inizio del trattamento ed essere bilaterale, indebolimento muscolare che può risultare di particolare rilevanza in soggetti affetti da miastenia gravis.
Frequenza non nota	Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie	
Non comune	Aumento della creatinina ematica
Molto raro	Insufficienza renale acuta (p.e. secondaria a nefrite interstiziale)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*	
Non comune	Astenia
Molto raro	Piressia
Frequenza non nota	Dolore (incluso dolore alla schiena, al torace e alle estremità)
Patologie endocrine	
Raro	Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)

*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).

Altri effetti indesiderati associati alla somministrazione di fluorochinoloni includono: sintomi extrapiramidali e altri disturbi della coordinazione muscolare, reazioni allergica, attacchi di porfiria in pazienti con porfiria.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <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 attesi dopo sovradosaggio acuto di KLEKTICA 250 mg sono quelli a livello del Sistema Nervoso Centrale quali: confusione, capogiri, compromissione della coscienza, attacchi convulsivi, prolungamento dell'intervallo QT e reazioni a livello del tratto gastrointestinale come nausea ed erosioni della mucosa.

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 utilizzati a protezione della mucosa gastrica. L'emodialisi, inclusa la dialisi peritoneale e la dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD), non sono efficaci nel rimuovere la levofloxacina dall'organismo. Non sono noti antidoti specifici.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antibatterici chinolonici, fluorochinoloni

Codice ATC: J01MA12

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

Meccanismo d'azione

Come agente antibatterico della classe dei fluorochinoloni, la levofloxacina esplica un'azione sul complesso DNA-DNA-girasi e topoisomerasi IV.

Rapporto tra farmacocinetica/farmacodinamica

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

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

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

Breakpoint

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

Breakpoints clinici, espressi in MIC, per levofloxacina, raccomandati dall'EUCAST (07-04-2009):

Patogeno	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>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> ²	≤1 mg/l	>1 mg/l
Breakpoint non correlati alla specie ³	≤1 mg/l	>2 mg/l

¹ Il breakpoint S/I è stato aumentato da 1.0 a 2.0 per evitare di separare la distribuzione di MIC "wild type". I breakpoints sono correlati alla terapia ad alte dosi.

² I ceppi con i valori di MIC superiori al breakpoint S/I sono molto rari o non ancora riportati. In questi casi i test di identificazione e di sensibilità antimicrobica devono essere ripetuti su ciascun ceppo isolato e se il risultato è confermato, il ceppo deve essere inviato al laboratorio di riferimento. In assenza di evidenza di risposta clinica per gli isolati confermati con MIC al di sopra del "breakpoint" di resistenza (in corsivo), questi devono essere considerati resistenti. *Haemophilus/Moraxella* - nel *H. influenzae* si può manifestare resistenza di basso livello ai fluorochinoloni. Non sembra che la resistenza di basso livello abbia rilevanza clinica nelle infezioni respiratorie da *H. influenzae*.

³ I valori di breakpoint non-specie correlati sono stati determinati soprattutto sulla base di dati di farmacocinetica/farmacodinamica e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC di specifiche specie. Devono essere usati solo per specie non menzionate nella tabella o nelle note a margine.

La seguente tabella mostra i valori di "breakpoint" del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), ex "breakpoint" del NCCLS, per levofloxacin, in base ai quali si distinguono i microrganismi sensibili da quelli con sensibilità intermedia e quelli con sensibilità intermedia dai resistenti, in termini di MIC (µg/l) o per le prove di diffusione su disco (diametro della zona [mm],) utilizzando un disco di ciprofloxacina da 5 µg.

Valori MIC raccomandati dal CLSI e breakpoints di diffusione su disco per levofloxacin (M100-S17, 2007):

Patogeno	Sensibile	Resistente
Enterobacteriaceae	≤2 µg/ml ≥17 mm	≥8 µg/ml ≤13 mm
Non Enterobacteriaceae	≤2 µg/ml ≥17 mm	≥8 µg/ml ≤13 mm
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤2 µg/ml ≥17 mm	≥8 µg/ml ≤13 mm
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤2 µg/ml ≥17 mm	≥8 µg/ml ≤13 mm
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 µg/ml ≥19 mm	≥4 µg/ml ≤15 mm
<i>Enterococcus spp.</i>	≤2 µg/ml ≥17 mm	≥8 µg/ml ≤13 mm
<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> ¹	≤2 µg/ml ≥17 mm	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤2 µg/ml ≥17 mm	≥8 µg/ml ≤13 mm
<i>Streptococcus beta emolitico</i>	≤2 µg/ml ≥17 mm	≥8 µg/ml ≤13 mm

¹ L'assenza o la rara possibilità di comparsa di ceppi resistenti preclude la definizione di categorie di risultati oltre quella dei "sensibili". Per i ceppi che danno risultati che fanno pensare a una categoria "non sensibile", l'identificazione del microrganismo e i risultati del test di sensibilità antimicrobica devono essere confermati da un laboratorio di riferimento che utilizza il metodo di diluizione standard del CLSI.

Spettro antibatterico

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per le specie selezionate ed è auspicabile avere informazioni locali sulla resistenza, soprattutto quando si trattano infezioni gravi. Quando necessario, si deve richiedere il parere di un esperto, nei casi in cui la prevalenza locale di resistenza è tale che l'utilità della sostanza attiva in almeno alcuni tipi di infezione è dubbia.

<p>Specie comunemente sensibili Batteri Aerobi Gram-positivi <i>Staphylococcus aureus</i>* <i>meticillino-sensibile</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i></p>
--

Streptococchi di gruppo C e G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae *
Streptococcus pyogenes *

Batteri Gram-negativi aerobici

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

Batteri anaerobi

Peptostreptococcus

Altri

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

Specie per cui la resistenza acquisita può costituire un problema

Batteri Aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecalis *
Staphylococcus aureus, resistente alla meticillina
Staphylococcus spp coagulasi negativo

Batteri Gram-negativi aerobici

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

Batteri anaerobi

Bacteroides fragilis
Bacteroides ovatus **
Bacteroides thetaiotaomicron **
Bacteroides vulgatus **
Clostridium difficile **

* E' stata dimostrata l'efficacia clinica per isolati sensibili in indicazioni cliniche approvate.

** Sensibilità intermedia naturale

Altre informazioni

Le infezioni nosocomiali causate da *P. aeruginosa* possono richiedere 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 poco effetto sull'assorbimento della levofloxacinina.

Distribuzione

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

Penetrazione nei tessuti e nei liquidi dell'organismo

Penetrazione nella mucosa bronchiale e nei liquidi degli epitelii di rivestimento

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

Penetrazione nel tessuto polmonare

La concentrazione massima di levofloxacinina dopo 500 mg per via orale nel tessuto polmonare risulta 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 delle bolle

Il massimo della concentrazione di levofloxacinina nel liquido delle bolle pari a circa 4.0 e 6.7 µg/ml si raggiunge 2-4 ore dopo la somministrazione e dopo 3 giorni di trattamento con 500 mg una volta o due volte al giorno, rispettivamente.

Penetrazione nel liquido cerebrospinale

La levofloxacinina presenta una scarsa penetrazione nel liquido cerebrospinale.

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 rispettivamente di 8,7 µg/g, 8,2 µg/g and 2,0 µg/g dopo 2, 6 e 24 ore; il rapporto medio delle concentrazioni prostata/plasma è di 1,84.

Concentrazione nelle urine

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

In seguito a somministrazione orale o endovenosa, la levofloxacinina 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

Levofloxacinina mostra una farmacocinetica lineare entro un range da 50 a 600 mg.

Pazienti con insufficienza renale

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

Cl _{cr} [ml/min]	< 20	20 – 40	50 – 80
Cl _R [ml/min]	13	26	57
t _{1/2} [h]	35	27	9

Soggetti anziani

Non sono presenti differenze significative nella cinetica della levofloxacina tra soggetti giovani e anziani eccetto 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 levofloxacina. Non ci sono evidenze circa la rilevanza clinica di tali differenze.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

La dose letale mediana (DL₅₀) ottenuta nel topo e nel ratto dopo somministrazione orale di levofloxacina è risultata compresa tra 1.500 – 2.000 mg/kg.

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

Tossicità a dose ripetuta

Sono stati condotti studi della durata di uno e sei mesi per somministrazione con sonda gastrica nel ratto e nella scimmia. Le dosi erano di 50, 200, 800 mg/kg/die e 20, 80, 320 mg/kg/die per la durata di un mese e sei mesi nel ratto e di 10, 30, 100 mg/kg/die e 10, 25, 62,5 mg/kg/die per la durata di un mese e di sei mesi nella scimmia.

Reazioni al trattamento di grado minore sono state osservate nel ratto principalmente alle dosi di 200 mg/kg/die ed oltre, con leggeri effetti relativi alla riduzione di consumo del cibo e a modeste alterazioni dei parametri ematologici e biochimici. In questi studi il NOEL (No Observed Adverse Effect Level) è stato calcolato pari a 200 mg/kg/die e 20 mg/kg/die rispettivamente dopo un mese e sei mesi.

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

Tossicità riproduttiva

La levofloxacina non ha manifestato compromissione della fertilità o della riproduzione nel ratto a dosi di 360 mg/Kg/die somministrate per via orale o a dosi fino a 100 mg/Kg/die somministrate per via endovenosa.

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

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

Genotossicità

La levofloxacina 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 o superiori, in assenza di attivazione metabolica. I test *in vivo* (micronucleo, scambio dei cromatidi cellulari, sintesi del DNA non programmato, test letale dominante) non evidenziano alcun potenziale genotossico.

Potenziale fototossico

Studi sul topo dopo somministrazione orale o endovenosa hanno evidenziato un'attività fototossica della levofloxacina solo a dosi molto elevate. La levofloxacina non mostra potenziale attività genotossica nei test di fotomutagenesi mentre riduce lo sviluppo di tumori nei test di foto cancerogenesi.

Potenziale cancerogeno

Nessuna indicazione su una potenziale cancerogenicità è stata osservata in uno studio sul ratto trattato a dosi di 0, 10, 30 e 100 mg/Kg/die per due anni.

Tossicità alla cartilagine

Come per gli altri fluorochinolonici, la levofloxacin ha evidenziato alcuni effetti sulle cartilagini (formazione di bolle e cavità) di ratto e cane. Questi effetti sono risultati più evidenti nell'animale giovane.

6-INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1-Elenco degli eccipienti

KLEKTICA compresse rivestite con film da 250 mg contiene i seguenti eccipienti:

Nucleo della compressa:

crospovidone, ipromellosa, cellulosa microcristallina, sodio stearilfumarato.

Rivestimento:

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

6.2-Incompatibilità

Non pertinente.

6.3-Periodo di validità

1 anno

6.4-Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna precauzione particolare.

6.5-Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio PVC.

Confezione contenente 5 compresse rivestite con film da 250 mg.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6-Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Una linea di frattura sulla compressa permette di adattare il dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

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

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FARTO SRL – FARMACO BIOCHIMICO TOSCANO
VIALE ALESSANDRO GUIDONI, 97
50127 FIRENZE

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

KLEKTICA 250 mg compresse rivestite con film: AIC n.

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Agenzia Italiana del Farmaco