

# Fluorochinoloni orali attivi sullo pneumococco

INDICAZIONI E DOSAGGI REGISTRATI		
	Levofloxacin	Moxifloxacin
Via di somministrazione	orale	orale
<b>Indicazioni registrate</b>		
1. Sinusite acuta	√ (500mg/die per 10-14gg)	√ solo se adeguatamente diagnosticata (400mg/die per 7gg)
2. Bronchite cronica riacutizzata	√ (250-500mg/die per 7-10gg).	√ (400mg/die per 5-10gg)
3. Polmoniti acquisite in comunità	√ (500mg x 1-2/die per 10-14gg).	√ con l'esclusione delle forme gravi (400mg/die per 10gg)
4. Infezioni complicate delle vie urinarie (incluse le pielonefriti)	√ (250mg/die per 7-10gg).	
5. Infezioni della pelle e dei tessuti molli	√ (250mg/die o 500mg 1-2/die per 7-14gg).	
<b>Note</b>	durata massima di trattamento: 14 giorni.	non superare i 400mg/die e la durata massima del trattamento per le specifiche indicazioni
<p><b>Commenti generali alle indicazioni sopra riportate.</b> Le indicazioni 1,2 e 3 sono identiche per entrambi i farmaci e si possono sintetizzare nel "trattamento delle infezioni delle alte e basse vie respiratorie sostenute da germi sensibili". La levofloxacin, a differenza della moxifloxacin, in scheda tecnica presenta anche le indicazioni registrate "nel trattamento delle infezioni complicate delle vie urinarie e delle infezioni della pelle e dei tessuti molli".</p>		
<b>Farmaco studiato in specifici sottogruppi di pazienti</b>	<p><b>Pazienti con ridotta funzionalità renale (clearance della creatinina <math>\leq</math> 50ml/min):</b> poiché il farmaco viene escreto principalmente per via renale, le dosi devono essere opportunamente adattate: in scheda tecnica vengono indicate con precisione le variazioni di dosaggio da effettuare sulla base della clearance della creatinina. I dosaggi riportati riguardano anche i pazienti in emodialisi e dialisi peritoneale.</p> <p><b>Pazienti con ridotta funzionalità epatica:</b> non sono richieste modifiche di dosaggio in quanto la Levofloxacin viene metabolizzata in piccola quantità nel fegato e viene escreta principalmente per via renale.</p> <p><b>Anziani:</b> non sono richieste modifiche di dosaggio se non quelle imposte da valutazioni sulla funzionalità renale.</p> <p><b>Gravidanza e allattamento:</b> controindicato (a causa dei possibili danni alle cartilagini articolari di organismi in accrescimento e per l'assenza di dati nell'uomo).</p> <p><b>Bambini e adolescenti in accrescimento:</b> controindicato.</p>	<p><b>Pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (clearance creatinina <math>&gt;</math>30ml/min/1,73m<sup>2</sup>):</b> non sono necessari aggiustamenti di dosaggio.</p> <p><b>Pazienti con IR (clearance creatinina <math>&lt;</math>30ml/min/1,73m<sup>2</sup>) e pazienti in emodialisi:</b> per carenza di dati il farmaco non deve essere usato in tale popolazione.</p> <p><b>Pazienti con ridotta funzionalità epatica (Child Pugh C) e in pazienti con incremento delle transaminasi <math>&gt;</math> 5 volte il limite superiore di normalità:</b> per carenza di dati il farmaco non deve essere usato in tale popolazione.</p> <p><b>Anziani:</b> non sono necessari aggiustamenti di dosaggio.</p> <p><b>Gravidanza e allattamento:</b> controindicato (può provocare lesioni nella cartilagine delle articolazioni degli organismi in accrescimento e passa nel latte materno).</p> <p><b>Bambini e adolescenti in accrescimento:</b> controindicato.</p>
<p>Negli specifici sottogruppi esaminati le principali differenze evidenziate riguardano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina <math>&lt;</math> 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) e pazienti in emodialisi:</b> la Moxifloxacin non dispone di dati e al momento non può essere utilizzata.</li> <li>- <b>Pazienti con clearance della creatinina <math>&lt;</math>50ml/min:</b> la Levofloxacin può essere somministrata a dosaggi ridotti, sulla base di quanto indicato in scheda tecnica.</li> <li>- <b>Pazienti con grave disfunzione epatica:</b> la Moxifloxacin non dispone di dati per l'impiego in questa casistica di pazienti e al momento non può essere utilizzata; la Levofloxacin non richiede modifiche di dosaggio, anche se non vengono precisati in scheda tecnica né il grado di severità della disfunzione epatica, né i parametri diagnostici di riferimento.</li> </ul>		

**\* Gruppo di lavoro Antibiotici**

**Presidenti/Referenti delle Commissioni Terapeutiche Locali:** Prof. Italo Portioli (CTP di RE), Dr. Giovanni Bologna (CTL di PC); **Direzione Sanitaria:** Dr.ssa Alessandra Morselli (Az. Osp. di MO), Dr.ssa Enrica Politi (Dir. San. Az. USL di PC); **CeVEAS:** Dr.ssa AnnaMaria Marata, Dr.ssa Nilla Viani, Dr.ssa Annalisa Campomori; **Direzione Sanitaria - Farmacia:** Dr.ssa C. Malvi - Az. Osp. Parma, Dr. Fabio Caliumi - Farmacia Az. Osp di PR; Dr. Mauro Miselli (SIDS-FCR di RE); **Clinici:** Dr. Francesco Alberici (Infettivologo - Az. USL di PC), Dr. Giacomo Magnani (Infettivologo - Az. Osp. di RE), Prof. Roberto Esposito (Infettivologo - Az. Osp. di MO), Dr. Carlo Calzetti (Infettivologo - Az. Osp. di PR), Dr. Piergiorgio Ferretti (Geriatra - Az. USL di RE), Dr. Giuseppe Civardi (Internista - Az. USL di PC), Giuseppe Longo (Ematologo - Az. Osp. di MO), Dr. Carlo Carapezzi (Internista - Az. USL di MO), Prof.ssa Maria G. Menozzi (Microbiologo - Az. Osp. di PR), Dr. Giovanni Pedretti (Internista - Az. USL di PR), Dr. Mario Sarti (Microbiologo Az. USL di MO).

<b>Equivalenze microbiologiche</b>	
Saggi proposti come equivalenti dal NCCLS (USA) <sup>a</sup> e dal CASFM (Francia) <sup>b</sup>	
Singolo/Classe di microrganismi	Saggio Proposto
<i>Haemophilus</i> spp.	NCCLS: Ciprofloxacina o Ofloxacina o Levofloxacina o Moxifloxacina CASFM: fluorochinoloni (Levofloxacina, Moxifloxacina, Ciprofloxacina)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	NCCLS: Levofloxacina o Moxifloxacina CASFM: fluorochinoloni (Levofloxacina, Moxifloxacina)
<i>Streptococcus</i> spp. (tranne <i>pneumococco</i> )	NCCLS: Levofloxacina, Ofloxacina CASFM: fluorochinoloni

In questa scheda non sono riportati i saggi relativi a *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, batteri sensibili ai chinoloni, ma in genere responsabili di patologie che non sono state considerate per la valutazione dell'equivalenza clinica tra Levofloxacina e Moxifloxacina; si precisa, tuttavia, che nei confronti di tali batteri i saggi indicati dal NCCLS (Ciprofloxacina o Levofloxacina) e dal CASFM (fluorochinoloni) si indirizzano alla conferma di una sostanziale equivalenza dal punto di vista microbiologico tra Ciprofloxacina e Levofloxacina in particolare per le patologie sostenute dai batteri sopradescritti (infezioni uro-genitali e infezioni della pelle e dei tessuti molli). Per i micobatteri atipici, agenti eziologici sensibili ai chinoloni, l'NCCLS indica la ciprofloxacina come saggio di riferimento.

**Considerazioni conclusive.** NCCLS e CASFM indicano un'equivalenza fra Levofloxacina e Moxifloxacina su *Streptococcus pneumoniae* e anche su un altro comune agente eziologico della polmonite di origine extraospedaliera quale l'*Haemophilus influenzae*.

a) NCCLS MIC testing Supplemental Tables M100-S13 (M7) January 2003

b) Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie Report 2003

n.p. = SAGGIO NON PREVISTO

<b>SINTESI INDICAZIONI E DOSAGGI REGISTRATI</b>		
	Levofloxacina	Moxifloxacina
<b>Forme farmaceutiche disponibili</b>	Comprese da 250 o 500 mg	Comprese da 400 mg
CAP da moderata a severa	(15) 750 mg/die ev per 3 gg + 750 mg/die os per 5 gg vs 500 mg/die ev per 3 gg + 500 mg /die os per 10 gg (16) 750 mg/die ev per 3 gg + 750 mg/die os per 7-15 gg (17) 500 mg/die ev per 3 gg + 500 mg /die os per 7-14 gg (18) 500 mg/die ev per 3 gg + 500 mg /die os per 10 gg (19) 500 mg per 2/die ev per 2 gg + 500 mg per 2/die os per 10 gg	(12) 400 mg/die ev per 3 gg + 400 mg/die os per 7-14 gg  (13) 400 mg/die ev per almeno 3gg + 400 mg/die os per 10-14 gg
CAP da lieve a moderata	(20) 250 mg per 2/die per 7 gg	(10) 200-400 mg/die per 10 gg (11) 400 mg/die per 10 gg (14) 400 mg/die per 5-15 gg
Esacerbazioni di bronchite cronica	(5) (6) (7) (8) (9) 500 mg/die per 5 gg - 250-500 mg/die per 7gg	(1) (2) (3) (4) 400 mg/die per 5 gg
Sinusite acuta	(23) 500 mg/die per 14 gg	(21) (22) (24) 400 mg/die per 7-10 gg
Infezioni non complicate di cute e annessi	(30) (31) (32)	(33)
Eradicazione dell'infezione da <i>Helicobacter pylori</i>	(26) (27) (28) (29)	(25)
Infezioni complicate del tratto urinario	(34) (35)	
Prostatite cronica/dolore pelvico batterica o meno	(36) (37)	
Sospetta batteriemia/sepsi	✓	
Peritonite da dialisi peritoneale	✓	

**Commenti alle indicazioni sopra riportate.** Per Levofloxacina e Moxifloxacina sono disponibili studi clinici randomizzati e controllati nel trattamento di *Polmonite acquisita in comunità (CAP)* da lieve a grave, *Riacutizzazione di bronchite cronica (AECB)* e *Sinusite acuta*. Mancano studi di confronto diretto tra i due farmaci. Levofloxacina e Moxifloxacina vengono confrontate con gli antibiotici di riferimento e/o più usati per le singole patologie; l'end-point principale della maggior parte degli studi clinici è "la risposta clinica dopo alcuni giorni dalla fine della terapia". Tra gli obiettivi secondari viene spesso incluso il confronto relativo alla risposta microbiologica e solo in alcuni studi vengono analizzati parametri come l'incidenza di ospedalizzazione e/o la necessità di cambi della terapia antibiotica. Levofloxacina e Moxifloxacina non mostrano differenze significative in termini di efficacia nella risposta clinica (end-point primario) rispetto ai trattamenti di confronto. La Levofloxacina presenta studi anche nel trattamento delle infezioni non complicate della cute e annessi e il trattamento delle infezioni complicate del tratto genito-urinario, per le quali presenta l'indicazione all'uso in scheda tecnica. Al momento, la Moxifloxacina dispone solo di dati preliminari, anche se dal punto di vista microbiologico esistono i presupposti per un suo impiego in queste patologie. Levofloxacina e Moxifloxacina sono state studiate, su casistiche molto piccole di pazienti, nella eradicazione dell'*Helicobacter pylori*: dai risultati ottenuti, difficilmente confrontabili a causa della eterogeneità degli schemi adottati nei singoli trial, emerge che nelle associazioni a tre e a quattro farmaci, entrambe contribuiscono ad ottenere alti tassi di eradicazione. Tuttavia né Levofloxacina né Moxifloxacina sono incluse negli schemi terapeutici più consolidati per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*.

VALUTAZIONE COMPARATIVA DI SICUREZZA, INTERAZIONI, CONTROINDICAZIONI, PRECAUZIONI E CINETICA		
Differenze relative a	Levofloxacin	Moxifloxacin
	orale	orale
<b>Profilo di tollerabilità</b>	<p>Per entrambi i farmaci gli effetti indesiderati segnalati sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- reazioni gastrointestinali: nausea, vomito, diarrea, dolori addominali (rari casi di colite pseudomembranosa segnalati per Levofloxacin)</li> <li>- reazioni allergiche come prurito, eritema, orticaria; molto rari shock anafilattico, angioedema e casi isolati di sindrome di Stevens-Johnson e sindrome di Lyell per la Levofloxacin</li> <li>- reazioni sul sistema nervoso centrale come vertigini, capogiri, stordimento, parestesie, nervosismo, depressione, disturbi della coordinazione muscolare... allucinazioni (molto raro)</li> <li>- alterazioni del gusto, più rari disturbi visivi e uditivi</li> <li>- effetti avversi cardiovascolari: tachicardia e ipotensione (rari); torsione di punta, prolungamento dell'intervallo QT</li> <li>- effetti avversi sull'apparato muscolo scheletrico: artralgia, mialgia, tendinite (rottura del Tendine di Achille)</li> <li>- alterazione della funzionalità epatica: aumento degli enzimi epatici</li> <li>- alterazione della funzionalità renale, cistite, ematuria, insufficienza renale</li> <li>- effetti avversi ematologici: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia</li> <li>- alterazioni dei valori glicemici</li> </ul> <p>Il profilo di tossicità è sostanzialmente sovrapponibile per i due farmaci. Per quanto riguarda gli eventi avversi cardiovascolari, le segnalazioni sia negli studi preclinici che in quelli sull'uomo di possibili modificazioni nell'elettrofisiologia cardiaca in seguito ad esposizione a Moxifloxacin ha determinato l'inserimento nella scheda tecnica di questo farmaco di una precisa controindicazione d'impiego nei pazienti a rischio per tali eventi. Tuttavia, i dati desunti da studi epidemiologici confermano che anche l'impiego di Levofloxacin, come degli altri chinoloni (seppure in percentuali diverse), è associato a casi clinici di torsione di punta. Pertanto, nei pazienti a rischio di aritmie o in trattamento con farmaci antiaritmici o che agiscono sul QT sia la Moxifloxacin che la Levofloxacin non sono indicate.</p>	
<b>Interazioni</b>	<p>Interazioni segnalate in scheda tecnica:</p> <p>Interazioni con <b>sali di ferro, antiacidi a base di magnesio e alluminio e sucralfato</b>: ridotto assorbimento di Levofloxacin, pertanto occorre distanziare di alcune ore (almeno 2) la somministrazione.</p> <p><b>Ciclosporina</b>: l'emivita della ciclosporina risulta aumentata del 33% quando somministrata in concomitanza con Levofloxacin.</p> <p><b>Teofillina e FANS</b>: non evidenziate interazioni farmacocinetiche con Levofloxacin, ma possibile riduzione della soglia convulsiva e aumentato rischio di reazioni avverse neurologiche.</p> <p><b>Cimetidina e Probenecid</b>: riducono l'escrezione di Levofloxacin dai tubuli renali e riducono la clearance del farmaco rispettivamente del 24% e 34%; cautela nei pazienti con insufficienza renale.</p> <p>Nessuna modifica di rilevanza clinica con:</p> <p>cibo, ranitidina, calcio carbonato, digossina, glibenclamide.</p> <p>In scheda tecnica è riportato che "la farmacocinetica di Levofloxacin non porta ad alcuna modifica di rilevanza clinica quando somministrata insieme a warfarin", tuttavia una specifica ricerca bibliografica ha evidenziato segnalazioni attestanti interazioni clinicamente rilevanti fra Levofloxacin e Warfarin.</p>	<p>Interazioni con preparati contenenti <b>ferro e zinco, antiacidi a base di magnesio o alluminio e sucralfato</b>: ridotto assorbimento di Moxifloxacin, pertanto occorre distanziare di alcune ore (circa 6) la somministrazione.</p> <p><b>Farmaci con effetto additivo sul prolungamento dell'intervallo QT</b>: incremento del rischio di aritmie ventricolari con antiaritmici di classe IA e III, neurolettici, antidepressivi triciclici, alcuni antimicrobici, antistaminici.</p> <p><b>Glibenclamide</b>: possibile lieve transitoria iperglicemia per riduzione delle conc. plasmatiche di glibenclamide, ma l'interazione non è risultata clinicamente rilevante.</p> <p><b>Digossina</b>: incremento della Cmax di digossina del 30%, senza influenzare l'AUC: non sono richieste precauzioni.</p> <p>Non rilevate interazioni in seguito all'uso concomitante di Moxifloxacin con cibo, ranitidina, probenecid, contraccettivi orali e teofillina (appare improbabile un'interazione metabolica mediata dagli enzimi del citocromo P-450). In caso di co-somministrazione con <b>Anticoagulanti orali</b> la scheda tecnica "consiglia un monitoraggio più frequente dell'INR". Anche per la Moxifloxacin sono presenti in letteratura segnalazioni di alcuni casi di interazioni clinicamente rilevanti in seguito alla somministrazione contemporanea di Moxifloxacin e warfarin.</p>
	<p>Le interazioni più rilevanti riguardano la contemporanea somministrazione con farmaci che agiscono sull'intervallo QT e con farmaci contenenti cationi bi e trivalenti. La co-somministrazione con questi farmaci è da evitare sia per la Moxifloxacin che per la Levofloxacin, anche in considerazione di quanto già riportato nel profilo di tollerabilità, riguardo le possibili reazioni avverse cardiovascolari. Le restanti informazioni riportate in scheda tecnica, per la maggior parte desunte da piccoli studi su volontari sani, di fatto implicano l'adozione di maggiore attenzione nell'utilizzo dei due farmaci, ma non evidenziano differenze rilevanti tra Levofloxacin e Moxifloxacin. Per quanto riguarda l'impiego dei chinoloni nei pazienti già in trattamento cronico con warfarin, sono riportati in letteratura, sia per Levofloxacin che per Moxifloxacin, case report attestanti la possibilità di un'interazione clinicamente rilevante con il warfarin (innalzamento significativo dell'INR). La norma prudenziale riportata nella scheda tecnica della Moxifloxacin di effettuare, in caso di co-somministrazione con anticoagulanti orali, un monitoraggio più frequente dell'INR è da consigliare per entrambi i chinoloni.</p>	
<b>Controindicazioni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ipersensibilità</b> a Levofloxacin o ad altri chinoloni o ad eccipienti</li> <li>• pazienti <b>epilettici</b></li> <li>• pazienti con anamnesi di <b>afezioni tendinee</b> correlate all'uso di chinoloni</li> <li>• <b>bambini e adolescenti in fase di crescita</b></li> <li>• <b>gravidanza e allattamento</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ipersensibilità</b> a Moxifloxacin o ad altri chinoloni o ad eccipienti</li> <li>• precauzioni d'uso nei pazienti <b>epilettici</b>: (non riportato come controindicazione)</li> <li>• pazienti con anamnesi di <b>malattia dei tendini</b> correlata all'uso di chinoloni</li> <li>• <b>bambini e adolescenti in fase di crescita</b></li> <li>• <b>gravidanza e allattamento</b></li> <li>• pazienti con documentato <b>prolung. del QT</b>, congenito o acquisito, alterazioni elettrolitiche (es. ipokaliemia), bradicardia clinicamente rilevante, insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione ventricolare sx clinicamente rilevante, anamnesi di aritmie sintomatiche</li> <li>• pazienti con <b>ridotta funzionalità epatica</b> (transaminasi &gt;5 volte il valore normale)</li> <li>• pazienti con <b>clearance della creatinina &lt; 30ml/min/1,73mq</b> o <b>sottoposti a dialisi</b></li> </ul>

segue

VALUTAZIONE COMPARATIVA DI SICUREZZA, INTERAZIONI, CONTROINDICAZIONI, PRECAUZIONI E CINETICA		
	Levofloxacin	Moxifloxacin
	orale	orale
<b>Precauzioni d'uso</b>	<p>Comuni ad entrambi i farmaci:</p> <p><b>Rischio tendinite</b> più alto per pazienti anziani e contemporanea somministrazione di corticosteroidi.</p> <p><b>Rischio convulsioni</b> più alto in pazienti con anamnesi di episodi epilettici, con disturbi del SNC e in trattamento concomitante con FANS e teofillina.</p> <p><b>Rischio di reazioni emolitiche</b> in pazienti con difetti di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi.</p> <p><b>Rischio di fotosensibilizzazione</b> per esposizione a luce solare forte o radiazioni UV.</p> <p>Sospensione del trattamento in caso di diarrea grave associata a infezione da <i>Clostridium difficile</i>.</p> <p>Rivalutazione del trattamento in caso di segnalazione di problemi visivi e reazioni di tipo anafilattico in corso di trattamento.</p>	
<b>Cinetica</b>	<p><b>Assorbimento</b> rapido e completo per os con concentrazione al picco plasmatico entro 1-2 ore. Il volume medio di distribuzione va dai 74 ai 112 l con dosi singole o multiple di 500 e 750 mg. Ampia distribuzione tissutale, in particolare a livello dei polmoni (conc. tissutale polmonare da 2 a 5 volte più alta di quella plasmatica).</p> <p><b>Biodisponibilità</b> pari al 99% circa.</p> <p><b>Farmacocinetica lineare</b> entro un range da 50 a 600 mg.</p> <p><b>Il cibo non ne influenza l'assorbimento</b> (può ridurre la velocità con cui si raggiunge la concentrazione del picco plasmatico).</p> <p><b>Legame proteico</b> pari a circa il 30-40%.</p> <p><b>Emivita</b> di 6-8 ore.</p> <p><b>Escrezione</b> prevalentemente renale (circa l'85% della dose somministrata).</p>	<p><b>Assorbimento</b> rapido e completo per os, con concentrazioni di picco di 3,1 mg/l entro 0,5-4 ore dalla somministrazione di 400 mg/die. Si distribuisce rapidamente negli spazi extravascolari e con una dose di 400mg si ha una AUC di 35 mg/h/l. Il volume di distribuzione allo stato stazionario è pari a circa 2 l/kg. Concentrazioni plasmatiche più elevate si hanno nei pz con peso corporeo basso e negli anziani.</p> <p><b>Biodisponibilità</b> pari al 91% circa.</p> <p><b>Farmacocinetica lineare</b> entro un range da 50 a 800 mg in dose singola e fino a 600 mg una volta al dì per 10 giorni.</p> <p><b>Il cibo non ne influenza l'assorbimento</b></p> <p><b>Legame proteico</b> pari a circa 40-42%.</p> <p><b>Emivita</b> di circa 12 ore.</p> <p><b>Escrezione:</b> per via biliare/fecale (25% immodificato e 36% come metabolita inattivo) e solo in parte per via renale (di cui il 20% immodificato)</p>
<b>Specialità medicinali</b>	<p>Levofloxacin-250 5 cpr rivestite 250 mg</p> <p>Levofloxacin-500 5 cpr rivestite 500 mg</p> <p>Prixar 5 cpr 250 mg</p> <p>Prixar 5 cpr 500 mg</p> <p>Tavanic-250 5 cpr 250 mg</p> <p>Tavanic-500 5 cpr 500 mg</p>	<p>Avalox 5 cpr rivestite 400 mg</p> <p>Octegra 5 cpr rivestite 400 mg</p>
<p><b>Considerazioni finali.</b> Levofloxacin e Moxifloxacin si ritengono clinicamente equivalenti, relativamente all'impiego nel "trattamento mirato ed empirico di infezioni delle alte e basse vie respiratorie (polmonite acquisita in comunità, riacutizzazione di bronchite cronica, sinusite acuta)" ai dosaggi di 500 mg/die (Levofloxacin) e 400 mg/die (Moxifloxacin). La Levofloxacin dispone anche della formulazione endovena che verrà pertanto inserita nel capitolato di gara a parte; nei pazienti ospedalizzati trattati inizialmente con Levofloxacin per via iniettiva, il passaggio alla terapia orale potrà essere effettuato utilizzando uno dei due principi attivi in formulazione orale, in base agli esiti di gara. L'equivalenza terapeutica tra Moxifloxacin e Levofloxacin non può essere estesa al trattamento delle infezioni della cute e annessi e al trattamento delle infezioni complicate del tratto genito-urinario in quanto solo la Levofloxacin possiede al momento, oltre all'indicazione in scheda tecnica, anche gli studi clinici a supporto. Si precisa, tuttavia, che per le infezioni della cute e dei tessuti molli e in particolare per le infezioni complicate del tratto genito-urinario sono disponibili anche altre opzioni terapeutiche (sia tra gli antibiotici della stessa classe sia tra antibiotici di classi diverse) e pertanto l'acquisizione della Levofloxacin per questi usi potrà essere eventualmente valutata sulla base di considerazioni di convenienza economica. Si propone pertanto la formulazione di un lotto di gara che confronti i due principi attivi nel seguente rapporto: <b>1 compressa di Moxifloxacin</b> da 400 mg vs <b>1 compressa di Levofloxacin</b> da 500 mg. La quantità di farmaco da mettere in gara dovrà corrispondere al 70% del fabbisogno complessivo; il restante 30% dovrà essere riservato, a seconda del principio attivo che si aggiudicherà la gara, per le indicazioni e/o casistiche non incluse nell'equivalenza e, in particolare, quando l'uso di un chinolone antipneumococcico per via orale è indicato:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in pazienti con ridotta funzionalità epatica (Child Pugh C) o con incremento delle transaminasi &gt;5 volte il limite superiore di normalità</li> <li>• in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina &lt;30 ml/min).</li> </ul> <p>Nei pazienti con infezioni complicate del tratto genito-urinario e/o con infezioni della cute e dei tessuti molli il ricorso alla levofloxacin potrà essere considerato, qualora le alternative terapeutiche di pari efficacia già disponibili risultassero non tollerate o economicamente meno convenienti.</p>		

### Bibliografia

- Grassi C et al. Efficacy and safety of short course (5-day) moxifloxacin vs 7-day ceftriaxone in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB). *J Chemother* 2002; 14: 597-608.
- Wilson R et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 501-13.
- Chodosh S et al. Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group. *Respir Med* 2000; 94: 18-27.
- DeAbate CA et al. The safety and efficacy of short course (5-day) moxifloxacin vs. azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir Med* 2000; 94: 1029-37.
- Shah PM et al. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomized, double-blind study. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 529-39.
- Amsden GW et al. Efficacy and safety of azithromycin vs levofloxacin in the outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2003; 123: 772-7.
- Weiss LR. Open-label, randomized comparison of the efficacy and tolerability of clarithromycin, levofloxacin, and cefuroxime axetil in the treatment of adults with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Ther* 2002; 24: 1414-25.
- Masterton RG et al. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 503-12.
- Davies BI et al. Clinical effectiveness of levofloxacin in patients with acute purulent exacerbations of chronic bronchitis: the relationship with in-vitro activity. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 Suppl C: 83-90.
- Hoeffken G et al. CAP1 Study Group. The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens compared to oral clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2001; 95: 553-64.
- Petitpretz P et al. CAP5 Moxifloxacin Study Group. Oral moxifloxacin vs high-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate, community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. *Chest* 2001; 119: 185-95.
- Finch R et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1746-54.
- Lode H et al. Sequential IV/PO moxifloxacin treatment of patients with severe community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2003; 97: 1134-42.
- Torres A et al. Effectiveness of oral moxifloxacin in standard first-line therapy in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21: 135-43.
- Dunbar LM et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 752-60.
- West M et al. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003; 25: 485-506.
- Fogarty C et al. Multicenter, open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of levofloxacin versus ceftriaxone sodium and erythromycin followed by clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of serious community-acquired pneumonia in adults. *CID* 2004; 38:S16-S23.
- Frank E et al. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24: 1292-308.
- Norrby SR et al. A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 397-404.
- Gotfried MH et al. A controlled, double-blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release tablets and levofloxacin tablets in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24: 736-51.
- Burke T et al. Comparison of moxifloxacin and cefuroxime axetil in the treatment of acute maxillary sinusitis. Sinusitis Infection Study Group. *Clin Ther* 1999; 21:1664-77.
- Siebert R et al. A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin (BAY 12-8039) and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. The Sinusitis Study Group. *Respiratory Medicine* 2000; 94:337-344.
- Adelglass J et al. A multicenter, investigator-blinded, randomized comparison of oral levofloxacin and oral clarithromycin in the treatment of acute bacterial sinusitis. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1255-63.
- Rakkar S. et al. Moxifloxacin vs amoxicillin clavulanate in the treatment of acute maxillary sinusitis: a primary care experience. *JCP* 2001; 55:309-315.
- Di Caro S et al. Mono, dual and triple moxifloxacin-based therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:527-32.
- Di Caro S et al. Levofloxacin based regimens for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:1309-12.
- Nista EC et al. Levofloxacin-based triple therapy vs. quadruple therapy in second-line *Helicobacter pylori* treatment: a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18: 627-33.
- Wong WM et al. Randomized controlled study of rabeprazole, levofloxacin and rifabutin triple therapy vs. quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:553-60.
- Camarota G et al. Efficacy of two one-week rabeprazole/levofloxacin-based triple therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1339-43.
- Tarshis GA et al. Once-daily oral gatifloxacin versus oral levofloxacin in treatment of uncomplicated skin and soft tissue infections: double-blind, multicenter, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2358-62.
- Graham DR et al. Once-daily, high-dose levofloxacin versus ticarcillin-clavulanate alone or followed by amoxicillin-clavulanate for complicated skin and skin-structure infections: a randomized, open-label trial. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 381-9.
- Nichols RL et al. Multicenter, randomized study comparing levofloxacin and ciprofloxacin for uncomplicated skin and skin structure infections. *South Med J* 1997; 90: 1193-200.
- Parish LC et al. Moxifloxacin versus cephalexin in the treatment of uncomplicated skin infections. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 497-503.
- Richard GA et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin versus lomefloxacin in acute pyelonephritis. *Urology* 1998; 52: 51-5.
- Klimberg IW et al. A controlled trial of levofloxacin and lomefloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. *Urology* 1998; 51: 610-5.
- Bundrick W et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study. *Urology* 2003; 62: 537-41.
- Nickel JC, et al. Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: a randomized placebo-controlled multicenter trial. *Urology* 2003; 62: 614-7.
- Geddes A et al. Levofloxacin in the empirical treatment of patients with suspected bacteraemia/sepsis: comparison with imipenem/cilastatin in an open randomized trial. *J Antim Chemother* 1999; 44:799-810 .
- Gosling RD et al. The bactericidal activity of Moxifloxacin in patients with pulmonary Tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003;168:1342-5.
- Schede tecniche.
- Guida all'uso dei farmaci. Ministero della Salute, anno 2003 n°2.
- Frothingham R. Rates of torsades de pointes associated with Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin and Gatifloxacin. *Pharmacotherapy* 2001; 21:1468-1472.
- Drugs Facts and Comparisons. Edizione 2001 aggiornata al 2004.
- Moxifloxacin - un nuovo antibiotico fluoroquinolonico. *Drug and Therapeutic Bulletin* 2004; 42: 61-2.
- De Sarro A. Adverse reactions to fluoroquinolones. An overview on mechanistic aspects *Current Medicinal Chemistry* 2001; 8:371-84.
- Jones CD and Fugate SE. Levofloxacin and warfarin interaction *Ann Pharmacother* 2002; 36:1554-7.
- O'Connor KA. The interaction of moxifloxacin and warfarin in three elderly patients *Eur J Int Medic* 2003; 14:255-7.
- Stass H and Kubitzka D. Profile of moxifloxacin drug interactions. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (suppl 1):S47-50.