RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEVIXIRAN 5 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 5 mg di Levofloxacina (come emiidrato).

Ogni flacone da 50 ml di soluzione per infusione contiene 250 mg di levofloxacina (come emiidrato).

Ogni flacone da 100 ml di soluzione per infusione contiene 500 mg di levofloxacina (come emiidrato).

Eccipienti con effetto noto:

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 0,15 mmol (3,54 mg) di sodio (come cloruro) 50 ml di soluzione per infusione contengono 7,70 mmol (177,10 mg) di sodio (come cloruro) 100 ml di soluzione per infusione contengono 15,40 mmol (354,20 mg) di sodio (come cloruro)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione chiara, di colore giallo-verdognolo, senza corpi estranei.

pH: 4,5-5,1

Osmolalitá: 290 mOsmol/Kg ±5%.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

LEVIXIRAN soluzione per infusione è indicato negli adulti nel trattamento delle infezioni riportate di seguito (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- Polmoniti acquisite in comunità
- Infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli
- Per le infezioni sopra menzionate, Levixiran deve essere usato solo quando è considerato inappropriato l'uso di agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di queste infezioni.
- Pielonefriti e infezioni complicate delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4)
- Prostatite batterica cronica
- Inalazione di antrace: profilassi dopo l'esposizione e trattamento curativo (vedere paragrafo 4.4).

Si devono tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato di agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

LEVIXIRAN viene somministrato una o due volte al giorno per infusione endovenosa lenta. Il dosaggio dipende dal tipo, dalla gravità dell'infezione e dalla sensibilità del patogeno ritenuto causa dell'infezione.

Dopo alcuni giorni di terapia è generalmente possibile passare dal trattamento endovenoso iniziale a quello per via orale in accordo al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto delle compresse rivestite

con film tenendo conto delle cond izioni del paziente. Data la bioequivalenza delle forme orale e parenterale, puó essere utilizzato lo stesso dosaggio.

<u>Posologia</u>

Sono raccomandate le seguenti dosi di Levixiran:

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

Indicazioni	Dosi giornaliere (in relazione alla gravità)	Durata totale del trattamento (in relazione alla gravitá) ⁽¹⁾
Polmoniti acquisite in comunità	500 mg una o due volte al giorno	7-14 giorni
Pielonefriti	500 mg una volta al giorno	7-10 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie	500mg una volta al giorno	7-14 giorni
Prostatite batteriche croniche	500 mg una volta al giorno	28 giorni
Infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli	500 mg una o due volte al giorno	7-14 giorni
Inalazione di antrace	500 mg una volta al giorno	8 settimane

⁽¹⁾La durata del trattamento include il trattamento endovenoso più quello orale. Il passaggio dal trattamento endovenoso a quello orale dipende dalla situazione clinica, ma normalmente avviene dopo 2-4 giorni.

Popolazioni speciali

Funzionalità renale compromessa (Clearance della creatinina ≤ 50 ml/min)

	Dosi		
Clearance della	250 mg/24 ore	500 mg/24 ore	500 mg/12 ore
creatinina			
	Prima dose:	Prima dose:	Prima dose:
	250 mg	500 mg	500 mg
50-20 ml/min	dosi successive:	dosi successive:	dosi successive:
	125 mg/24 ore	250 mg/24 ore	250 mg/12 ore
19-10 ml/min	dosi successive:	dosi successive:	dosi successive:
	125 mg/48 ore	125 mg/24 ore	125 mg/12 ore
13.91			
< 10 ml/min	dosi successive:	dosi successive:	dosi successive:
(incluse emodialisi e CAPD) (1)	125 mg/48 ore	125 mg/24 ore	125 mg/24 ore

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

Funzionalità epatica compromessa

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica Levofloxacina è controindicata nei bambini e negli adolescenti nel periodo della crescita (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

LEVIXIRAN soluzione per infusione deve essere somministrato solo mediante infusione endovenosa lenta, una o due volte al giorno. Il tempo di infusione non deve durare meno di 30 minuti per la soluzione per infusione di Levixiran 250 mg o 60 minuti per la soluzione per infusione di Levixiran 500 mg (vedere paragrafo 4.4.). Per le incompatibilità vedere il paragrafo 6.2 e per le compatibilità con altre soluzioni per infusione vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

LEVIXIRAN soluzione per infusione non deve essere somministrato:

- a pazienti che abbiano manifestato ipersensibilità alla levofloxacina o ad altri antibiotici chinolonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- a pazienti epilettici,
- a pazienti con anamnesi di affezioni tendinee correlate alla somministrazione di antibiotici fluorochinolonici.
- a bambini o adolescenti nel periodo della crescita (fino a 18 anni di etá),
- alle donne in stato di gravidanza,
- alle donne che allattano al seno.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

Tempo di infusione

Deve essere rispettata la raccomandazione relativa al tempo di infusione che non deve durare meno di 30 minuti per la soluzione per infusione di LEVIXIRAN 250 mg o di 60 minuti per la soluzione per infusione di LEVIXIRAN 500 mg. È nota la comparsa di tachicardia e una temporanea diminuzione della pressione arteriosa durante l'infusione con ofloxacina. In casi rari può manifestarsi un collasso circolatorio in seguito ad una grave diminuzione della pressione. Se una diminuzione importante della pressione arteriosa si manifesta durante l'infusione di levofloxacina (l'isomero levogiro della ofloxacina) l'infusione deve essere immediatamente interrotta.

Tendinite e rottura del tendine

Si puó manifestare raramente tendinite. Essa coinvolge più frequentemente il tendine di Achille e può portare alla sua rottura. Tendinite e rottura tendinea, a volte bilaterale, possono verificarsi entro 48 ore dall'inizio della terapia con levofloxacina e sono state riportate fino a diversi mesi dopo la fine del

trattamento. Il rischio di tendinite e di rotture tendinee è aumentato nei pazienti con più di 60 anni, nei pazienti che ricevono dosi giornaliere di 1000 mg e nei pazienti che utilizzano corticosteroidi. Nei pazienti anziani la dose giornaliera deve essere aggiustata in base alla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2). Un monitoraggio attento di questi pazienti è pertanto necessario se viene loro prescritta Levofloxacina. Tutti i pazienti devono consultare il loro medico se accusano sintomi di tendinite. Se si sospetta una tendinite il trattamento con Levofloxacina deve essere immediatamente interrotto e devono essere adottate misure specifiche per il tendine colpito (es. immobilizzazione). (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Malattia da Clostridium difficile

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

In questa situazione clinica i prodotti che inibiscono la peristalsi sono controindicati.

Pazienti predisposti ad attacchi convulsivi

I chinoloni possono abbassare la soglia convulsiva e di conseguenza possono scatenare convulsioni. LEVIXIRAN è controindicato in pazienti con anamnesi di epilessia (vedere paragrafo 4.3) e, come per altri chinolonici, deve essere utilizzato con estrema cautela nei pazienti predisposti ad attacchi convulsivi, o in pazienti che ricevono terapie concomitanti con principi attivi come la teofillina che riducono la soglia convulsiva cerebrale (vedere paragrafo 4.5). In caso di attacchi convulsivi il trattamento con levofloxacina deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti con carenza della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi

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

Pazienti con compromissione renale

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

Reazioni di ipersensibilità

Levofloxacina può causare reazioni di ipersensibilità gravi, potenzialmente fatali (ad esempio angioedema fino a shock anafilattico), occasionalmente dopo la dose iniziale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono immediatamente sospendere il trattamento e contattare il proprio medico o un medico di pronto soccorso che adotterà opportuni trattamenti d'emergenza.

Reazioni bollose gravi

Con levofloxacina sono stati segnalati casi di reazioni cutanee bollose gravi, quali sindrome di Steven-Johnson o necrolisi epidermica tossica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvertiti di contattare immediatamente il medico se si verificano reazioni cutanee e/o alle mucose, prima di continuare il trattamento.

Disglicemia

Come accade con tutti i chinoloni, sono stati segnalati disturbi della glicemia, , inclusa sia ipoglicemia che iperglicemia, solitamente in pazienti diabetici che sono in trattamento concomitante con

ipoglicemizzanti orali (ad esempio glibenclamide) o con insulina. Si raccomanda di monitorare attentamente la glicemia nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.8).

Prevenzione della fotosensibilizzazione

Durante la terapia con levofloxacina è stata segnalata fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di non esporsi inutilmente a luce solare intensa o a raggi U.V. artificiali (es. lampada solare o solarium) durante il trattamento e per 48 ore dopo la fine del trattamento al fine di evitare l'insorgenza di fotosensibilizzazione.

Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

A causa di un possibile incremento dei valori dei test di coagulazione (PT/INR) e/o dei sanguinamenti in pazienti trattati con levofloxacina in associazione con un antagonista della vitamina K (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 levofloxacina, sono state segnalate reazioni psicotiche. Queste, in casi molto rari, sono progredite a pensieri suicidi e comportamenti autolesivi, talvolta dopo soltanto una singola dose di 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.

Prolungamento dell' intervallo QT

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

- sindrome congenita del QT lungo
- assunzione concomitante di farmaci che sono noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- squilibrio elettrolitico non corretto (per esempio ipokaliemia, ipomagnesiemia)
- patologia cardiaca (per esempio insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, bradicardia)

I pazienti anziani e le donne possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano il QTc. Pertanto, si deve prestare particolare attenzione quando si somministrano i fluorochinoloni, inclusa Levofloxacina Chiesi, in queste popolazioni (vedere paragrafo 4.2 Anziani, 4.5, 4.8, 4.9).

Neuropatia periferica

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

Patologie epatobiliari

Dopo il trattamento con levofloxacina sono stati descritti casi di necrosi epatica, fino a condizioni di insufficienza epatica fatale, 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 loro medico curante nel caso in cui si sviluppino segni e sintomi di sofferenza epatica, come anoressia, ittero, urine scure, prurito o addome sensibile alla palpazione.

Esacerbazione della miastenia gravis

I fluorochinoloni, inclusa levofloxacina, hanno attività bloccante neuromuscolare e possono aggravare la debolezza muscolare in pazienti con miastenia gravis. Durante la commercializzazione, reazioni avverse gravi, incluso decesso e necessità di supporto respiratorio, sono state associate all'uso di

fluorochinoloni in pazienti con miastenia gravis. Levofloxacina non è raccomandata in pazienti con anamnesi di miastenia gravis.

Disturbi della vista

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

Superinfezione

L'uso di levofloxacina, specie se prolungato, può dare origine alla crescita di organismi non sensibili. Se si verifica superinfezione in corso di terapia, vanno intraprese le opportune misure.

Interferenza con le analisi di laboratorio

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

Levofloxacina può inibire la crescita del Mycobacterium tubercolosis e, pertanto, può dare risultati falsi negativi nella diagnosi batteriologica di tubercolosi.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 7,70 mmol (177,10 mg) di sodio per 50 ml di soluzione e 15,40 mmol (354,20 mg) di sodio per 100 ml di soluzione.

Di questo si deve tenere conto in pazienti sottoposti a dieta controllata di sodio e nei casi in cui é richiesta una restrizione nell'assunzione di liquidi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto di altri medicinali su Levofloxacina

Teofillina, fenbufen o antiinfiammatori non steroidei similari

Studi clinici non hanno evidenziato interazioni farmacocinetiche tra levofloxacina e teofillina. Tuttavia una marcata riduzione della soglia convulsiva cerebrale può verificarsi quando gli antibiotici chinolonici vengono somministrati in concomitanza con teofillina, FANS o altri agenti capaci di ridurre tale soglia.

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

Probenecid e cimetidina

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

La clearance renale della levofloxacina è risultata ridotta 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.

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

Altre informazioni rilevanti

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

Effetto di Levofloxacina 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 un antagonista della vitamina K (es. warfarin). Pertanto, si devono monitorare i test di coagulazione nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci noti per prolungare l'intervallo QT

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

Altre informazioni rilevanti

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

4.6 Fertilitá, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Vi sono dati limitati sull'uso di levofloxacina in donne in gravidanza. Gli studi sull'animale non hanno evidenziato effetti diretti o indiretti pericolosi di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). 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, la levofloxacina non deve essere impiegata in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

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

Fertilitá

Levofloxacina non ha causato diminuzione della fertilità o della capacitá riproduttiva nei ratti.

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

Alcuni effetti indesiderati (es. capogiri/vertigini, sonnolenza, 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 (ad esempio durante la guida di automobili e l'uso di macchinari).

4.8 Effetti indesiderati

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

Le frequenze nella tabella sono definite mediante le seguenti convenzioni:

molto comune $\geq 1/10$,

comune $\geq 1/100, < 1/10,$ non comune $\geq 1/1000, < 1/100,$ raro $\geq 1/10000, < 1/1000,$ molto raro < 1/10000,

non noto non puó essere fatta una stima sulla base dei dati disponibili.

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

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100 a <1/10)	Non comune (≥1/1.000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)	Non noto (non valutabile sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Infezione micotica inclusa infezione da Candida Patogeni resistenti		
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia Eosinofilia	Trombocitope nia Neutropenia	Pancitopenia Agranulocitosi Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario		allo	Angioedema Ipersensibiltá (vedere paragrafo 4.4)	Shock anafilattico ^a Shock anafilattoide ^a (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Ipoglicemia particolarment e nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4)	Iperglicemia Coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Ansia Stato confusionale Nervosismo	Reazioni psicotiche (con ad esempio allucinazioni, paranoia) Depressione Agitazione Sogni anomali Incubi	Reazioni psicotiche con comportamenti autolesivi compresi ideazione o tentativi di suicidio (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiro	Sonnolenza Tremori Disgeusia	Convulsioni (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) Parestesia	Neuropatia periferica sensoriale (vedere paragrafo 4.4) Neuropatia periferica senso motoria (vedere paragrafo 4.4)

Patologie dell'occhio			Disturbi della vista quali visione offuscata	Parosmia inclusa anosmia Discinesia Disordini extrapiramidali Ageusia Sincope Ipertensione intracranica benigna Perdita temporanea della vista (vedere paragrafo 4.4)
			(vedere paragrafo 4.4)	Paragrand (2.1)
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini	Tinnito	Perdita dell'udito Riduzione dell'udito
Patologie cardiache			Tachicardia Palpitazioni	Tachicardia ventricolare che puó portare ad arresto cardiaco. Aritmia ventricolare e torsioni di punta (segnalate soprattutto in pazienti con fattori di rischio per un prolungamento dell'intervallo QT), elettrocardiogram ma con prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)
Patologie vascolari	Flebite		Ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea		Broncospasmo Polmonite allergica
Patologie gastrointestinali	Diarrea Vomito Nausea	Dolore addominale Dispepsia Flatulenza Stipsi		Diarrea con perdite ematiche che in casi molto rari puó essere un segnale di una enterocolite

				inclusa la colite pseudomembrano sa (vedere paragrafo 4.4) Pancreatite
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici (ALT-AST, fosfatasi alcalina, GGT)	Aumento della bilirubina ematica		Ittero e gravi lesioni epatiche, inclusi casi di insufficienza epatica acuta letale, essenzialmente in pazienti con gravi patologie preesistenti (vedere paragrafo 4.4) Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneob		Rash Prurito Orticaria Iperidrosi		Necrolisi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson Eritema multiforme Reazioni di fotosensibilitá (vedere paragrafo 4.4) Vasculite leucocitoclastica Stomatite
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia Mialgia	Disturbi a carico dei tendini (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) compresa tendinite (ad esempio tendine di Achille) Indebolimento muscolare che puó risultare di particolare rilevanza in soggetti affetti da miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	esempio tendine di Achille)
Patologie renali ed urinarie		Aumento della creatinina ematica	Insufficienza renale acuta (ad esempio	

			dovuta a nefrite interstiziale)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni nel sito di infusione (dolore, arrossamento)	Astenia	Piressia	Dolore (incluso mal di schiena, dolore toracico e alle estremitá)

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

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

Altri effetti indesiderati associati alla somministrazione di fluorochinolonici includono:

• attacchi di porfiria in pazienti con porfiria.

Segnalazione di 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 Agenzia Italiana del Farmaco, sito web http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

In accordo con gli studi di tossicità sull'animale o con gli studi di farmacologia clinica, condotti con dosi superiori alle dosi terapeutiche, i sintomi più importanti che ci si deve aspettare in seguito a sovradosaggio acuto di LEVIXIRAN soluzione per infusione sono quelli a carico del Sistema Nervoso Centrale quali confusione, capogiri, compromissione della coscienza, attacchi convulsivi, prolungamento dell'intervallo QT.

Nell'esperienza dopo la commercializzazione del medicinale sono stati osservati effetti a carico del sistema nervoso centrale inclusi stato confusionale, convulsioni, allucinazioni e tremore. Nel caso di sovradosaggio si deve intervenire con un trattamento sintomatico. Si deve effettuare un monitoraggio con ECG, per la possibilità di prolungamento dell'intervallo QT.

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

Categoria farmacoterapeutica: antiinfettivi per uso sistemico - antibatterici per uso sistemico - antibatterici chinolonici, fluorochinoloni

Codice ATC: J01MA 12

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

Meccanismo d'azione

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

Relazione PK/PD

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

Meccanismo di resistenza

La resistenza a levofloxacina viene acquisita attraverso un processo a step con mutazioni al sito bersaglio in entrambe le topoisomerasi di tipo II, DNA girasi e topoisomerasi IV. Anche altri meccanismi di resistenza quali barriere di permeabilità (comune in Pseudomonas aeruginosa) e meccanismi di efflusso possono modificare la suscettibilità a levofloxacina. É ststa osservata resistenza crociata tra levofloxacina ed altri fluorochinolonici. Per il particolare meccanismo di azione non c'é generalmente resistenza crociata tra levofloxacina ed altre classi di agenti antibatterici.

Breakpoint

I valori di MIC breakpoint raccomandati dall'EUCAST per la 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 il test MIC (mg/l):

Breakpoints clinici, espressi in MIC, per levofloxacina, raccomandati dall'EUCAST (versione 2.0, 01-01-2012):

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

¹ I breakpoints per levofloxacina sono correlati alla terapia ad alte dosi.

Fino a quando non vi sia evidenza di una risposta clinica per isolati confermati con MIC superiore ai livelli di breakpoint di resistenza attuali, questi isolati devono essere riportati resistenti.

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

La prevalenza delle resistenze per le specie selezionate può variare geograficamente e con il tempo ed é auspicabile avere informazioni sulla prevalenza locale di resistenze, particolarmente quando devono essere trattate infezioni gravi.

E' opportuno consultare un esperto nei casi in cui la prevalenza locale dei fenomeni di resistenza è tale da mettere in dubbio l'utilità del prodotto in almeno alcuni tipi di infezioni.

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

³ I ceppi con i valori di MIC superiori al breakpoint di sensibilità 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.

SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI

Batteri Aerobi Gram-positivi

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus meticillino-sensibile

Staphylococcus saprophyticus

Streptococchi di gruppo C e G

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Batteri Aerobi Gram-negativi

Eikenella corrodens,

Haemophilus influenzae

Haemophilus para-influenzae

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Batteri Anaerobi

Peptostreptococcus

<u>Altri</u>

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma hominis

Ureaplasma urealyticum

SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÓ ESSERE UN PROBLEMA

Batteri Aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus meticillino-resistente*

Staphylococcus spp coagulasi negativo

Batteri Aerobi Gram-negativi

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter agglomerans

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniaeMorganella morganii

Proteus mirabilis

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens *

Batteri Anaerobi

Bacteroides fragilis,

CEPPI INTRINSECAMENTE RESISTENTI

Batteri aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecium

*S. aureus meticillina resistente possiede molto probabilmente resistenza crociata ai fluorochinoloni, inclusa levofloxacina.l

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Somministrata per via orale, la levofloxacina è rapidamente e quasi completamente assorbita con una concentrazione al picco plasmatico che si ottiene in 1 - 2 ore.

La biodisponibilità assoluta è pari al 99-100%.

Il cibo ha poco effetto sull'assorbimento di levofloxacina.

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

Distribuzione

Il legame della levofloxacina con proteine sieriche è pari a circa il 30-40%. Il volume di distribuzione medio di levofloxacina è di circa 100 l dopo dosi singole e ripetute di 500 mg, e ciò indica un'ampia distribuzione nei tessuti dell'organismo.

Penetrazione nei tessuti e nei liquidi dell'organismo:

E' stato dimostrato che levofloxacina penetra nella mucosa bronchiale, nei liquidi degli epiteli di rivestimento della mucosa bronchiale, nei macrofagi alveolari, nel tessuto polmonare, nella cute (liquido di bolla), nel tessuto prostatico e nell'urina. Tuttavia, levofloxacina ha una scarsa penetrazione nel fluido cerebro-spinale.

Metabolismo

La levofloxacina viene metabolizzata in quantitá molto modesta per dare i metaboliti desmetillevofloxacina e levofloxacina N-ossido. Questi metaboliti si ritrovano in quantitá pari ad un valore < 5% della dose escreta nelle urine. La levofloxacina è stabile dal punto di vista stereochimico e non è soggetta ad inversione chirale.

Eliminazione

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

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

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

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

Linearità

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

Popolazioni speciali

Soggetti con insufficienza renale

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

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

ClCR	< 20	20-49	50-80
(ml/min)			
Cl _R (ml/min)	13	26	57
t 1/2 (ore)	35	27	9

Soggetti anziani

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

Differenze tra i sessi

Analisi separate tra soggetti di sesso maschile e femminile hanno messo in evidenza delle piccole e marginali differenze nella farmacocinetica della levofloxacina.

Non ci sono evidenze circa la rilevanza clinica di tali differenze.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici non hanno mostrato alcun pericolo particolare per la specie umana in base a studi convenzionali di tossicità di una dose singola, tossicità a dosi ripetute, potenziale carcinogenico e tossicità relativa alla sfera della riproduzione e dello sviluppo. Levofloxacina non ha causato compromissione della fertilità o della riproduzione nel ratto ed il solo effetto sul feto è stato il ritardo della maturazione come risultato della tossicità materna.

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. Questi effetti possono essere attribuiti all'inibizione della topoisomerasi II. I test in vivo (micronucleo, scambio dei cromatidi cellulari, sintesi del DNA non programmato, test letale dominante) non evidenziano alcun potenziale genotossico.

Studi nel topo hanno evidenziato un'attività fototossica di levofloxacina solo a dosi molto elevate. Levofloxacina non mostra potenziale attività genotossica nei test di fotomutagenesi mentre riduce lo sviluppo dei tumori nei test di fotocarcinogenesi.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acido cloridrico 5 N (per aggiustamento del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

LEVIXIRAN soluzione per infusione non deve essere mescolato con eparina o con soluzioni alcaline (ad esempio sodio bicarbonato).

Questo medicinale non deve essere mescolato con altri medicinali, ad eccezione di quelli elencati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Validitá a confezionamento integro: 3 anni.

Validitá dopo estrazione dalla scatola esterna: 3 giorni (condizioni di illuminazione di ambiente interno)

Validitá dopo perforazione del tappo di gomma: uso immediato (vedere paragrafo 6.6).

Dopo la prima apertura:

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

50 ml, flacone di vetro trasparente tipo I chiuso con tappo in gomma bromobutilica e capsula di alluminio.

Ogni flacone contiene 50 ml di soluzione. Sono disponibili confezioni da 1, 5 e 20 flaconi.

100 ml, flacone di vetro trasparente tipo I chiuso con tappo in gomma bromobutilica e capsula di alluminio.

Ogni flacone contiene 100 ml di soluzione. Sono disponibili confezioni da 1, 5 e 20 flaconi.

É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo per uso singolo. Eliminare l'eventuale quantitá non utilizzata.

Prima dell'utilizzo effettuare un' ispezione visiva del prodotto per l'eventuale presenza di particelle o scolorimento della soluzione. La soluzione va usata solo se limpida e di colore giallo-verdognolo.

LEVIXIRAN soluzione per infusione deve essere usato immediatamente (entro 3 ore) dopo la perforazione del tappo di gomma, al fine di prevenire eventuali contaminazioni batteriche. Durante l'infusione non è necessario proteggere dalla luce.

Questo medicinale puó essere utilizzato da solo o con una delle seguenti soluzioni:

soluzione di sodio cloruro 0,9%

destrosio 5% per iniezione

destrosio 2,5% in soluzione Ringer

soluzioni per nutrizione parenterale (aminoacidi, carboidrati, elettroliti).

La compatibilità chimica e fisica della Levofloxacina soluzione per infusione con le soluzioni sopracitate è stata dimostrata in condizioni ambientali per 4 ore.

Vedere il paragrafo 6.2 per le incompatibilitá.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Chiesi Farmaceutici S.p.A. – Via Palermo, 26/A – 43122 Parma – Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LEVIXIRAN 5mg/ml soluzione per infusione - 50 ml 1 flacone, AIC n. 040407013

LEVIXIRAN 5mg/ml soluzione per infusione - 50 ml 5 flaconi, AIC n. 040407025

LEVIXIRAN 5mg/ml soluzione per infusione - 50 ml 20 flaconi, AIC n. 040407064

LEVIXIRAN 5mg/ml soluzione per infusione - 100 ml 1 flacone, AIC n. 040407037

LEVIXIRAN 5mg/ml soluzione per infusione - 100 ml 5 flaconi, AIC n. 040407049

LEVIXIRAN 5mg/ml soluzione per infusione - 100 ml 20 flaconi, AIC n. 040407052

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE: 07/06/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90 Non soggetto.

REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).