

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levofloxacin B. Braun 5 mg/ml soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml contiene 5 mg di levofloxacin (sotto forma di levofloxacin emiidrato).

Ogni flacone da 100 ml contiene 500 mg di levofloxacin (sotto forma di levofloxacin emiidrato).

Ogni flacone da 50 ml contiene 250 mg di levofloxacin (sotto forma di levofloxacin emiidrato).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni flacone da 100 ml contiene 15,4 mmol (354 mg) di sodio

Ogni flacone da 50 ml contiene 7,7 mmol (177 mg) di sodio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione limpida di colore verde tendente al giallo.

pH: 4,5-5,5.

Osmolalità: 279-307 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Levofloxacin B. Braun è indicato negli adulti per il trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- Polmonite acquisita in comunità;
- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli.

Per le infezioni sopramenzionate Levofloxacin B. Braun 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).

Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Levofloxacin B. Braun soluzione per infusione viene somministrato per infusione endovenosa lenta una o due volte al giorno. Il dosaggio dipende dal tipo e dalla gravità dell'infezione oltre che dalla sensibilità del patogeno ritenuto causa dell'infezione. Il trattamento con Levofloxacin B. Braun, dopo l'utilizzo iniziale della preparazione endovenosa, può essere completato con un'appropriata terapia orale in accordo al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto delle compresse rivestite con film, tenendo conto delle condizioni del paziente. Data la bioequivalenza della forma orale e parenterale, può essere utilizzato lo stesso dosaggio.

Posologia

Sono raccomandate le seguenti dosi di Levofloxacin B. Braun:

Dosaggio nei pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina >50 ml/min)

	Regime di dose giornaliera <i>(in relazione alla gravità)</i>	Durata totale del trattamento¹ <i>(in relazione alla gravità)</i>
Polmonite acquisita in comunità	500 mg una o due volte al giorno	7-14 giorni
Pielonefrite	500 mg una volta al giorno	7-10 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie	500 mg una volta al giorno	7-14 giorni
Prostatite batterica cronica	500 mg una volta al giorno	28 giorni
Infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli	500 mg una o due volte al giorno	7-14 giorni
Inalazione di antrace	500 mg una volta al giorno	8 settimane

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

Funzione renale compromessa (clearance della creatinina ≤ 50 ml/min)

	Regime di dose		
	250 mg/24h	500 mg/24h	500 mg/12h
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>dosi successive:</i> 125 mg/24 h	<i>dosi successive:</i> 250 mg/24h	<i>dosi successive:</i> 250 mg/12h
19-10 ml/min	<i>dosi successive:</i> 125 mg/48h	<i>dosi successive:</i> 125 mg/24h	<i>dosi successive:</i> 125 mg/12h
<10 ml/min (incluse emodialisi e dialisi peritoneale ambulatoriale continua) ¹	<i>dosi successive:</i> 125 mg/48h	<i>dosi successive:</i> 125 mg/24h	<i>dosi successive:</i> 125 mg/24h

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

Funzione 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 funzione renale (vedere paragrafo 4.4 “Tendinite e rottura del tendine” e “Prolungamento dell’intervallo QT”).

Popolazione pediatrica

Levofloxacina B. Braun è controindicato nei bambini e negli adolescenti nel periodo della crescita (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Levofloxacina B. Braun 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 Levofloxacina B. Braun soluzione per infusione 250 mg oppure 60 minuti per Levofloxacina B. Braun soluzione per infusione 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

Levofloxacin B. Braun soluzione per infusione non deve essere somministrato:

- ai pazienti con ipersensibilità alla levofloxacin o ad altri agenti chinolonici, oppure ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- ai pazienti con epilessia;
- ai pazienti con anamnesi di affezioni tendinee correlate alla somministrazione di fluorochinolonici;
- ai bambini e agli adolescenti nel periodo della crescita (fino ai 18 anni);
- alle donne in gravidanza;
- alle donne in allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

La resistenza ai fluorochinolonici di *E. coli* - il patogeno più comunemente coinvolto nelle infezioni delle vie urinarie - varia a seconda delle zone dell'Unione Europea. I prescrittori devono tener conto della prevalenza locale della resistenza di *E. coli* ai fluorochinolonici.

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

Tempo di infusione

Deve essere rispettata la raccomandazione relativa al tempo di infusione che deve durare almeno 30 minuti per Levofloxacin B. Braun soluzione per infusione 250 mg o almeno 60 minuti per Levofloxacin B. Braun soluzione per infusione 500 mg. È nota la comparsa di tachicardia e una diminuzione temporanea della pressione arteriosa durante l'infusione con ofloxacin. In casi rari, in seguito a una grave diminuzione della pressione arteriosa, può verificarsi un collasso circolatorio. Se durante l'infusione di levofloxacin (l'isomero levogiro dell'ofloxacin) si manifesta una diminuzione importante della pressione arteriosa, l'infusione deve essere immediatamente interrotta.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 7,7 mmol (177 mg) di sodio per dose da 50 ml e 15,4 mmol (354 mg) per dose da 100 ml. Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Tendinite e rottura del tendine

In rari casi può manifestarsi la tendinite. Essa coinvolge più frequentemente il tendine di Achille e può portare alla rottura del tendine stesso. Tendinite e rottura tendinea, a volte bilaterali, possono verificarsi entro 48 ore dall'inizio del trattamento con levofloxacin e sono state riportate fino a diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. Il rischio di tendinite e di rotture tendinee è maggiore 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). Pertanto è necessario un monitoraggio accurato di questi pazienti, se viene loro prescritta la levofloxacin. Tutti i pazienti devono consultare il medico se accusano sintomi di tendinite. Se si sospetta una tendinite, il trattamento con levofloxacin deve essere immediatamente interrotto, e devono essere adottate misure specifiche per il tendine interessato (es. immobilizzazione) (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Malattia da Clostridium difficile

Se si manifesta diarrea, in particolare se grave, persistente e/o con sanguinamento, durante o dopo il trattamento con la levofloxacin (anche diverse settimane dopo il trattamento), questa può essere sintomatica della malattia da *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile* associated disease, CDAD). La gravità della CDAD può variare da lieve a pericolosa per la vita; la forma più grave è la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che sviluppano diarrea grave durante o dopo il trattamento con la levofloxacin. In caso di CDAD sospetta o confermata, la

terapia con levofloxacina deve essere immediatamente interrotta e deve essere iniziato un adeguato trattamento. In questo contesto clinico i medicinali che inibiscono la peristalsi sono controindicati.

Pazienti predisposti ad attacchi convulsivi

I chinoloni possono abbassare la soglia convulsiva e di conseguenza possono scatenare convulsioni. La levofloxacina è controindicata nei pazienti con anamnesi di epilessia (vedere paragrafo 4.3) e, come per altri chinolonici, tale farmaco deve essere usato con estrema cautela nei pazienti predisposti ad attacchi convulsivi oppure nei pazienti che ricevono terapie concomitanti con principi attivi che abbassano la soglia convulsiva cerebrale, ad esempio la teofillina (vedere paragrafo 4.5). In caso di convulsioni (vedere paragrafo 4.8), il trattamento con la levofloxacina deve essere interrotto.

Pazienti con carenza della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi

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

Pazienti con funzione renale compromessa

Poiché la levofloxacina è escreta principalmente dai reni, la dose di Levofloxacina B. Braun deve essere aggiustata nei pazienti con funzione renale compromessa (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni di ipersensibilità

La levofloxacina può causare reazioni di ipersensibilità gravi, potenzialmente fatali (ad esempio da angioedema fino a shock anafilattico), occasionalmente dopo la dose iniziale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono interrompere immediatamente il trattamento e contattare il medico o recarsi al pronto soccorso, in modo che vengano adottate opportune misure di emergenza.

Reazioni bollose gravi

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

Disglicemia

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

Prevenzione della fotosensibilizzazione

Durante la terapia con la levofloxacina è stata segnalata l'insorgenza di fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda ai pazienti di non esporsi inutilmente alla luce solare intensa o a raggi U.V. artificiali (es. lampada solare, solarium) durante il trattamento e nelle 48 ore successive alla fine del trattamento, allo scopo 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 la 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 la 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 la levofloxacina nei pazienti psicotici o nei pazienti con precedenti di malattia psichiatrica.

Prolungamento dell'intervallo QT

I fluorochinoloni, inclusa la levofloxacina, devono essere somministrati con cautela nei pazienti con noti fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT, ad esempio:

- sindrome del QT lungo congenita;
 - assunzione concomitante di medicinali che notoriamente prolungano l'intervallo QT (ad esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici);
 - squilibrio elettrolitico non compensato (ad esempio ipokaliemia o ipomagnesemia);
 - malattie cardiache (ad esempio insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia). I pazienti anziani e le donne potrebbero essere più sensibili ai medicinali che prolungano l'intervallo QTc. Pertanto, si deve esercitare cautela quando si usano fluorochinoloni, inclusa la levofloxacina, in queste popolazioni.
- (Vedere paragrafi 4.2 *Anziani*, 4.5, 4.8 e 4.9).

Neuropatia periferica

Nei 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 da neuropatia, il trattamento con la levofloxacina deve essere interrotto per prevenire lo sviluppo di una situazione irreversibile.

Patologie epatobiliari

Con la levofloxacina sono stati descritti casi di necrosi epatica fino a insufficienza epatica letale, soprattutto in pazienti affetti da gravi malattie concomitanti, ad esempio sepsi (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere invitati a interrompere il trattamento e contattare il medico nel caso in cui si sviluppino segni e sintomi di malattia epatica, ad esempio anoressia, ittero, urine scure, prurito o addome sensibile alla palpazione.

Esacerbazione della miastenia gravis

I fluorochinoloni, inclusa la levofloxacina, hanno attività bloccante neuromuscolare e possono esasperare la debolezza muscolare in pazienti con miastenia gravis. Reazioni avverse gravi osservate nella fase di post-commercializzazione, tra cui decessi e necessità di supporto respiratorio, sono state associate all'uso di fluorochinoloni in pazienti con miastenia gravis. La levofloxacina non è raccomandata nei pazienti con miastenia gravis nell'anamnesi.

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 della levofloxacina, specie se prolungato, può dar luogo alla proliferazione di organismi non sensibili. Se si verifica una superinfezione durante la terapia, è necessario adottare le misure opportune.

Interferenza con le analisi di laboratorio

Nei pazienti trattati con la levofloxacina, la determinazione degli oppiacei nelle urine può fornire risultati falsi positivi. Potrebbe essere necessario confermare l'eventuale positività utilizzando metodi più specifici.

La levofloxacina può inibire la proliferazione del *Mycobacterium tuberculosis* e, pertanto, può determinare risultati falsi negativi nella diagnosi batteriologica della tubercolosi.

Avvertenze relative agli eccipienti:

Levofloxacina B. Braun 5 mg/ml soluzione per infusione contiene 354 mg (15,4 mmol) di sodio per 100 ml. Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che seguono una dieta a ridotto contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali su Levofloxacina B. Braun

Teofillina, fenbufene o antinfiammatori non steroidei simili

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

In presenza di fenbufene le concentrazioni della levofloxacina sono risultate del 13% più elevate di quelle osservate somministrando il farmaco in monoterapia.

Probenecid e cimetidina

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

Si deve agire con cautela in caso di somministrazione contemporanea della levofloxacin con medicinali che possono modificare la secrezione tubulare renale, come probenecid e cimetidina, specialmente nei pazienti con funzione renale compromessa.

Altre informazioni rilevanti

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

Effetti di Levofloxacin B. Braun su altri medicinali

Ciclosporina

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

Antagonisti della vitamina K

Nei pazienti trattati con la levofloxacin in associazione con un antagonista della vitamina K (es. warfarin) sono stati segnalati casi di incremento dei valori dei test di coagulazione (PT/INR) e/o sanguinamenti, anche di grave entità. Pertanto, si devono monitorare i test di coagulazione nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QT

La levofloxacin, come altri fluorochinoloni, deve essere utilizzata con cautela nei pazienti che assumono medicinali che notoriamente prolungano l'intervallo QT (ad esempio gli antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici) (vedere paragrafo 4.4 "Prolungamento dell'intervallo QT").

Altre informazioni importanti

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso della levofloxacin nelle donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Tuttavia, in assenza di dati sull'uomo e poiché i dati sperimentali suggeriscono la possibilità di danni da fluorochinoloni alle cartilagini che sostengono pesi nell'organismo in crescita, la levofloxacin non deve essere utilizzata nelle donne in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Levofloxacin B. Braun è controindicato nelle donne che allattano al seno. Vi sono informazioni insufficienti sull'escrezione della levofloxacin nel latte umano; tuttavia, altri fluorochinoloni sono escreti nel latte umano. In assenza di dati sull'uomo e poiché i dati sperimentali suggeriscono la possibilità di danni da fluorochinoloni alle cartilagini che sostengono pesi nell'organismo in crescita, la levofloxacin non deve essere utilizzata nelle donne che allattano al seno (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Fertilità

La levofloxacin non ha causato compromissione della fertilità o della capacità 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 compromettere la capacità di concentrazione e di reazione del paziente, con conseguente rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (ad es. durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari).

4.8 Effetti indesiderati

Le informazioni seguenti sono riconducibili a studi clinici effettuati su oltre 8.300 pazienti e a una vasta esperienza di post-commercializzazione.

Le frequenze nella tabella sono definite secondo la convenzione seguente: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Per ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Infezione micotica inclusa l'infezione da Candida Patogeni resistenti		
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia Eosinofilia	Trombocitopenia Neutropenia	Pancitopenia Agranulocitosi Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario			Angioedema Ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Shock anafilattico ^a Shock anafilattoide ^a (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Ipoglicemia soprattutto 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 es. allucinazioni, paranoia) Depressione Agitazione Sogni anomali Incubi	Reazioni psicotiche con comportamenti autolesivi compresi ideazione o tentativi di suicidio (vedere paragrafo 4.4)

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiri	Sonnolenza Tremori Disgeusia	Convulsioni (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) Parestesie	Neuropatia periferica sensoriale (vedere paragrafo 4.4) Neuropatia periferica sensomotora (vedere paragrafo 4.4) Parosmia inclusa anosmia Discinesia Disordini extrapiramidali Ageusia Sincope Ipertensione intracranica benigna
Patologie dell'occhio			Disturbi della vista quali visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)	Perdita temporanea della vista (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini	Tinnito	Perdita dell'udito Compromissione dell'udito
Patologie cardiache			Tachicardia, Palpitazioni	Tachicardia ventricolare che può portare ad arresto cardiaco. Aritmia ventricolare e torsioni di punta (riportate soprattutto in pazienti con fattori di rischio per un prolungamento dell'intervallo QT), elettrocardiogramma con prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)
Patologie vascolari	<u>Solo per forma ev:</u> Flebite		Ipotensione	

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea		Broncospasma Polmonite allergica
Patologie gastrointestinali	Diarrea Vomito Nausea	Dolore addominale Dispepsia Flatulenza Costipazione		Diarrea con perdite ematiche che in casi molto rari può essere segnale di una enterocolite, inclusa la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4) Pancreatite
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici (ALT/AST, fosfatasi alcalina, GGT)	Aumento della bilirubina ematica		Ittero e gravi lesioni epatiche, inclusi casi fatali di insufficienza epatica acuta, essenzialmente in pazienti con gravi patologie preesistenti (vedere paragrafo 4.4) Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo ^b		Rash Prurito Orticaria Iperidrosi		Necrolisi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson Eritema multiforme Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4) Vasculite leucocitoclastica Stomatite

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia Mialgia	Disturbi a carico dei tendini (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) compresa tendinite (es. tendine di Achille) Indebolimento muscolare, che può risultare di particolare rilevanza nei pazienti con miastenia gravis (vedere paragrafo 4.4)	Rabdomiolisi Rottura dei tendini (es. tendine di Achille) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) Rottura dei legamenti Rottura muscolare Artrite
Patologie renali e urinarie		Aumento della creatinina ematica	Insufficienza renale acuta (ad es. dovuta a nefrite interstiziale)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Solo per forma ev:</i> Reazioni al sito di infusione (dolore, arrossamento)	Astenia	Piressia	Dolore (incluso dolore al dorso, dolore toracico e alle estremità)

^a Le reazioni anafilattiche e anafilattoidi a volte possono manifestarsi anche dopo la prima dose.

^b Le reazioni muco-cutanee a volte possono manifestarsi anche dopo la prima dose.

Altri effetti indesiderati associati alla somministrazione di fluorochinolonici includono: attacchi di porfiria in pazienti con porfiria.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

Secondo studi di tossicità condotti su animali, i segni più importanti che si manifestano dopo il sovradosaggio acuto con la levofloxacina sono a carico del sistema nervoso centrale, ad esempio confusione, capogiri, compromissione dello stato di coscienza, attacchi convulsivi, prolungamento dell'intervallo QT.

Nell'esperienza di post-commercializzazione sono stati osservati effetti a carico del sistema nervoso centrale, tra cui stato confusionale, convulsioni, allucinazioni e tremore.

In caso di sovradosaggio si deve praticare il trattamento sintomatico. Deve essere effettuato un monitoraggio elettrocardiografico per la possibilità di prolungamento dell'intervallo QT. L'emodialisi, incluse la dialisi peritoneale e la dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD), non è efficace nel rimuovere la levofloxacina dall'organismo. Non sono noti antidoti specifici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici chinolonici, fluorochinoloni, codice ATC: J01MA12.

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

Meccanismo d'azione

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

Relazione Farmacocinetica/farmacodinamica

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

Meccanismo di resistenza

La resistenza alla levofloxacinina viene acquisita attraverso un processo in diverse fasi 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 alla levofloxacinina.

Vi è resistenza crociata tra la levofloxacinina ed altri fluorochinoloni. Per il particolare meccanismo di azione, generalmente non vi è resistenza crociata tra la levofloxacinina ed altre classi di agenti antibatterici.

Breakpoint

I breakpoint di concentrazione minima inibente (MIC) stabiliti dall'EUCAST per la levofloxacinina, allo scopo di separare organismi sensibili, organismi sensibili a livello intermedio e organismi resistenti, sono elencati nella seguente tabella MIC (mg/l).

Breakpoint MIC clinici EUCAST per la levofloxacinina (versione 2.0, 1/1/2012):

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

1. I breakpoint per la levofloxacinina sono relativi alla terapia con dosi elevate.

2. Può verificarsi resistenza ridotta ai fluorochinoloni (MIC di ciprofloxacina 0,12-0,5 mg/l), ma non vi è alcuna evidenza dell'importanza clinica di tale resistenza nelle infezioni delle vie respiratorie da *H. influenzae*.

3. I ceppi con valori MIC superiori al breakpoint di sensibilità sono molto rari o non sono mai stati riportati. I test di identificazione e di sensibilità antimicrobica su tali isolati devono essere ripetuti, e in caso di conferma del risultato l'isolato deve essere inviato al laboratorio di riferimento. Finché non viene individuata evidenza sulla risposta clinica per gli isolati con MIC confermati superiori al breakpoint di resistenza corrente, tali organismi devono essere ritenuti resistenti.

4. I breakpoint si applicano a un dosaggio per via orale tra 500 mg x 1 e 500 mg x 2 e a un dosaggio per via endovenosa tra 500 mg x 1 e 500 mg x 2.

La prevalenza della resistenza in una determinata specie può variare in base alle zone geografiche e nel corso del tempo; pertanto, è consigliabile ottenere informazioni sulla resistenza a livello locale, soprattutto per il trattamento di infezioni gravi. Se necessario, è consigliabile rivolgersi ad esperti quando la prevalenza della resistenza a livello locale rende dubbia l'utilità dell'agente usato per trattare alcuni tipi di infezioni.

<p><u>Specie comunemente sensibili</u></p> <p>Batteri aerobi Gram-positivi <i>Bacillus anthracis</i> <i>Staphylococcus aureus sensibile alla meticillina</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococci, gruppi C e G</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i></p>
<p>Batteri Gram-negativi <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i></p>
<p>Batteri anaerobi <i>Peptostreptococcus</i> Altri <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>

<p><u>Specie per cui la resistenza acquisita può essere un problema</u></p> <p>Batteri aerobi Gram-positivi <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente # <i>Staphylococcus spp</i> coagulasi-negativo</p> <p>Batteri aerobi Gram-negativi <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i></p> <p>Batteri anaerobi <i>Bacteroides fragilis</i></p>

Ceppi intrinsecamente resistenti

Batteri aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecium

S. aureus meticillino-resistente possiede molto probabilmente resistenza crociata ai fluorochinoloni, inclusa la levofloxacin.

Altre informazioni:

Le infezioni nosocomiali da *P. aeruginosa* potrebbero richiedere un trattamento combinato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Somministrata per via orale, la levofloxacin viene assorbita rapidamente e quasi completamente, con concentrazione plasmatica di picco ottenuta entro 1 ora. La biodisponibilità assoluta è pari a circa il 100%. Il cibo ha poco effetto sull'assorbimento della levofloxacin.

La condizione di stato stazionario viene raggiunta entro 48 ore con un regime posologico di 500 mg una o due volte al giorno.

Distribuzione

Circa il 30-40% della levofloxacin è legato alle proteine sieriche.

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

Penetrazione nei tessuti e nei liquidi dell'organismo:

È stato mostrato che la levofloxacin penetra nella mucosa bronchiale, nei liquidi di rivestimento epiteliali, nei macrofagi alveolari, nel tessuto polmonare, nella cute (fluido nelle vesciche), nel tessuto prostatico e nell'urina, mentre ha una scarsa penetrazione nel fluido cerebrospinale.

Biotrasformazione

La levofloxacin viene metabolizzata, in percentuali molto piccole, nei metaboliti desmetil-levofloxacin e levofloxacin N-ossido. Questi metaboliti sono responsabili di meno del 5% della dose escreta nelle urine. La levofloxacin è stabile dal punto di vista stereochimico e non è soggetta ad inversione chirale.

Eliminazione

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

La clearance corporea totale media apparente della levofloxacin dopo una dose singola di 500 mg è di $175 \pm 29,2$ ml/min.

Non esistono differenze farmacocinetiche importanti in seguito a somministrazione orale o endovenosa, pertanto tali vie di somministrazione sono intercambiabili.

Linearità

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

Pazienti con insufficienza renale

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

Cl_{cr} (ml/min)	< 20	20 - 40	50 - 80
Cl_R (ml/min)	13	26	57
$t_{1/2}$ (h)	35	27	9

Pazienti anziani

Non vi sono differenze significative nella cinetica della levofloxacin tra soggetti giovani e anziani, fatta eccezione per quelle dovute a differenze nella clearance della creatinina.

Differenze tra i sessi

Analisi separate tra soggetti di sesso maschile e femminile hanno evidenziato piccole e marginali differenze nella farmacocinetica della levofloxacin. Tali differenze tra i sessi non sono clinicamente rilevanti.

5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi singole, tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

La levofloxacina non ha causato compromissioni della fertilità o della capacità riproduttiva nei ratti ed il solo effetto sul feto è stato il ritardo della maturazione dovuto alla tossicità materna.

La levofloxacina non ha indotto mutazioni geniche nelle cellule batteriche o di mammiferi, ma ha indotto aberrazioni cromosomiche in vitro nelle cellule polmonari di criceto cinese. Tali effetti possono essere attribuiti all'inibizione della topoisomerasi II. I test in vivo (micronucleo, scambio dei cromatidi fratelli, test della sintesi non programmata del DNA, test di mutazione letale dominante) non hanno evidenziato alcun potenziale genotossico.

Studi nel topo hanno mostrato che la levofloxacina possiede attività fototossica solo a dosi molto elevate. La levofloxacina non ha mostrato alcun potenziale genotossico in uno studio di fotomutagenicità, mentre ha ridotto lo sviluppo dei tumori in uno studio di fotocancerogenicità.

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

6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

6.1 **Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro

Acido citrico monoidrato

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 **Incompatibilità**

Levofloxacina B. Braun soluzione per infusione non deve essere miscelato con eparina o con soluzioni alcaline (es. bicarbonato di sodio).

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 **Periodo di validità**

- flacone chiuso:

2 anni.

- dopo la rimozione del confezionamento secondario:

3 giorni (al riparo dalla luce solare).

Il medicinale è sensibile alla luce.

- dopo la prima apertura del flacone:

uso immediato (vedere paragrafo 6.6).

Sono state dimostrate la stabilità chimica e fisica del medicinale durante l'utilizzo nell'arco di 8 ore e alla temperatura di 25 °C per le soluzioni preparate in base al paragrafo 6.6.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione deve essere usata immediatamente. Se il medicinale non viene usato subito, i tempi di conservazione e le condizioni del medicinale durante l'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 **Precauzioni particolari per la conservazione**

Tenere il flacone nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce (vedere paragrafo 6.3).

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la rimozione del confezionamento secondario e dopo la prima apertura del flacone, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 **Natura e contenuto del contenitore**

Levofloxacina B. Braun 5 mg/ml soluzione per infusione viene fornito in flaconi di polietilene a bassa densità (Ecoflac plus), contenenti 50 o 100 ml di soluzione per infusione.

Ecoflac plus è un contenitore sigillato ermeticamente che contiene un'ulteriore capsula di polietilene. Tra il contenitore in polietilene e la capsula vi è un disco di elastomero che consente la connessione tra i set di infusione.

Levofloxacin B. Braun 5 mg/ml soluzione per infusione viene fornito in confezioni da 20 flaconi da 50 ml e 20 flaconi da 100 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Levofloxacin B. Braun 5 mg/ml soluzione per infusione deve essere usato immediatamente (entro 3 ore) dopo la perforazione del tappo di gomma, per prevenire una possibile contaminazione batterica. Durante l'infusione non è necessaria alcuna protezione dalla luce.

Miscela con altre soluzioni per infusione:

Levofloxacin B. Braun 5 mg/ml soluzione per infusione è compatibile con le seguenti soluzioni per infusione:

soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%);

glucosio 50 mg/ml (5%);

soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) in glucosio 50 mg/ml (5%);

soluzione di Ringer;

soluzione di Hartmann.

Per le incompatibilità, vedere paragrafo 6.2.

Ispezionare visivamente il flacone prima dell'uso. Deve essere usato solo se la soluzione è limpida, di colore verde tendente al giallo e priva di particelle; il contenitore e la chiusura devono essere intatti.

Questo medicinale è solo per uso singolo. Una volta aperto, smaltire il contenitore e l'eventuale medicinale residuo.

Qualsiasi 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

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Straße 1

34212 Melsungen, Germania

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

5 mg/ml soluzione per infusione, 20 flaconi in LDPE da 50 ml

A.I.C. 042255012;

5 mg/ml soluzione per infusione, 20 flaconi in LDPE da 100 ml

A.I.C. 042255024.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

25/07/2013 //

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO