

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FOVEX 5 mg/ml soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ogni flaconcino da 50 ml di FOVEX 5 mg/ml soluzione per infusione contiene 250 mg di levofloxacinina (come emiidrato).

Ogni flaconcino da 100 ml di FOVEX 5 mg/ml soluzione per infusione contiene 500 mg di levofloxacinina (come emiidrato).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 0,15 mmol (3,546 mg) di sodio (come cloruro).

50 ml di soluzione per infusione contengono 7,6 mmol (177,3 mg) di sodio (come cloruro).

100 ml di soluzione per infusione contengono 15,2 mmol (354,6 mg) di sodio (come cloruro).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione limpida, di colore giallo-verdognolo, priva di particelle visibili.

pH: 4,3-5,3; osmolarità: 287-327 mOsmol/l

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Negli adulti FOVEX soluzione per infusione è indicato nel trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- Polmoniti acquisite in comunità
- Infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli

Per le infezioni sopramenzionate FOVEX 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

FOVEX soluzione per infusione 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 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 FOVEX:

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

<b>Indicazioni</b>	<b>Dosi giornaliere</b> (in relazione alla gravità)	<b>Durata totale del trattamento<sup>1</sup></b> (in relazione alla gravità)
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	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

<sup>1</sup>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)*

	<b>Dosi</b>		
	<b>250 mg/24 h</b>	<b>500 mg/24 h</b>	<b>500 mg/12 h</b>
<b>Clearance della creatinina</b>	<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/24 h	<i>Dosi successive:</i> 250 mg/12 h
19-10 ml/min	<i>Dosi successive:</i> 125 mg/48 h	<i>Dosi successive:</i> 125 mg/24 h	<i>Dosi successive:</i> 125 mg/12 h
<10 ml/min (incluse emodialisi e dialisi peritoneale ambulatoriale continua) <sup>1</sup>	<i>Dosi successive:</i> 125 mg/48 h	<i>Dosi successive:</i> 125 mg/24 h	<i>Dosi successive:</i> 125 mg/24 h

<sup>1</sup>Non sono richieste dosi aggiuntive dopo emodialisi o dialisi peritoneale ambulatoriale continua.

### *Funzionalità epatica compromessa*

Non è necessaria alcuna modifica della dose in quanto levofloxacin 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*

FOVEX è controindicato nei bambini o negli adolescenti nel periodo della crescita (vedere paragrafo 4.3).

### Modo di somministrazione

FOVEX 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 FOVEX 250mg o 60 minuti per la soluzione per infusione di FOVEX 500mg (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**

FOVEX soluzione per infusione non deve essere somministrata:

- a pazienti che abbiano manifestato ipersensibilità al principio attivo o ad altri chinolonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- a pazienti epilettici,
- a pazienti con anamnesi di affezioni tendinee correlate alla somministrazione di fluorochinoloni,
- a bambini o adolescenti nel periodo della crescita,
- alle donne in gravidanza,
- alle donne che allattano al seno.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

E' 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 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 FOVEX 250 mg o 60 minuti per la soluzione per infusione di FOVEX 500 mg. È ben conosciuta la comparsa di tachicardia e una temporanea diminuzione della pressione arteriosa durante l'infusione con ofloxacina. In casi rari può, in seguito ad una grave diminuzione della pressione, manifestarsi un collasso circolatorio. 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.

### *Contenuto di sodio*

Questo medicinale contiene 7,6 mmol (177,3mg) di sodio per dose da 50 ml e 15,2mmol (354,6mg) per

dose da 100 ml. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

#### *Tendinite e rottura del tendine*

La tendinite può manifestarsi raramente. Essa coinvolge più frequentemente il tendine di Achille e può portare alla rottura del tendine stesso. 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 60anni, 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 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 grave, persistente e/o con sanguinamento, durante o dopo la terapia con levofloxacina (anche diverse settimane dopo il trattamento), questa può essere sintomatica della malattia da *Clostridium difficile* (CDAD). La severità della CDAD può variare in un range da lieve a pericolosa per la vita; la forma più grave è la colite pseudo membranosa (vedere paragrafo 4.8). E' 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 e devono essere adottate immediate misure terapeutiche. In questo contesto clinico 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. Levofloxacina è controindicata in pazienti con anamnesi di epilessia (vedere paragrafo 4.3), e, come per altri chinolonici, deve essere usato con estrema cautela in 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 convulsioni (vedere paragrafo 4.8) il trattamento con 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. Per tale ragione, se si vuole usare levofloxacina in questo tipo di pazienti, deve essere monitorato il potenziale verificarsi di emolisi.

#### *Pazienti con compromissione renale*

Poiché levofloxacina viene escreta principalmente per via renale, le dosi di FOVEX 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 medico o recarsi al pronto soccorso in modo che vengano adottati opportuni trattamenti d'emergenza.

### *Reazioni bollose severe*

Con levofloxacinina sono stati riportati 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. Sono stati riportati 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 levofloxacinina è stata riportata 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 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 levofloxacinina 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 levofloxacinina, 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 levofloxacinina (vedere paragrafo 4.8). Nel caso in cui il paziente sviluppi queste reazioni, si deve interrompere levofloxacinina e si devono istituire misure appropriate. Si raccomanda attenzione nel caso in cui si debba utilizzare levofloxacinina nei pazienti psicotici o nei pazienti con precedenti di malattia psichiatrica.

### *Prolungamento dell'intervallo QT*

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

- sindrome del QT lungo congenita,
- assunzione contemporanea 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, ipomagnesiemia)
- malattie cardiache (ad esempio insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia).

Gli 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 levofloxacinina, in queste popolazioni (vedere paragrafi 4.2 *Anziani*, 4.5, 4.8 e 4.9).

### *Neuropatia periferica*

In pazienti che assumono fluorochinoloni, inclusa levofloxacinina, è stata segnalata neuropatia periferica

sensoriale o sensomotora, che può insorgere rapidamente (vedere paragrafo 4.8). Se il paziente presenta sintomi da neuropatia, il trattamento con levofloxacina deve essere interrotto per prevenire lo sviluppo di una situazione irreversibile.

#### *Patologie epatobiliari*

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

#### *Esacerbazione della miastenia gravis*

I fluorochinoloni, inclusa levofloxacina, hanno attività bloccante neuromuscolare e possono esasperare 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 compromessa o se si verifica un qualsiasi effetto sugli occhi, si deve consultare immediatamente un medico oculista (vedere paragrafi 4.7 e 4.8).

#### *Superinfezione*

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

#### *Interferenza con le analisi di laboratorio*

Nei pazienti trattati con 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 tuberculosis* e, pertanto, può dare risultati falsi negativi nella diagnosi batteriologica di tubercolosi.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Effetto di altri medicinali su FOVEX

##### *Teofillina, fenbufen o antiinfiammatori non steroidei simili*

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

##### *Proben cid e cimetidina*

Probenecid e cimetidina hanno dimostrato un effetto statisticamente significativo sulla eliminazione della levofloxacina. La clearance renale di levofloxacina è risultata ridotta con cimetidina (del 24%) e con

probenecid (del 34%). Questo avviene perché entrambi i medicinali 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 medicinali che possono modificare la secrezione tubulare renale come probenecid e cimetidina, specialmente in pazienti con compromissione della funzionalità renale.

#### *Altre informazioni rilevanti*

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

#### Effetto di FOVEX 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 che notoriamente prolungano l'intervallo QT*

Levofloxacina, come altri fluorochinoloni, deve essere utilizzata con cautela nei pazienti che assumono medicinali che notoriamente prolungano l'intervallo QT (ad esempio 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, levofloxacina non ha modificato la farmacocinetica della teofillina (che è un substrato del CYP1A2), indicando che levofloxacina non è un inibitore del CYP1A2.

## **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

### *Gravidanza*

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

### *Allattamento*

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

## Fertilità

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

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

Alcuni effetti indesiderati di levofloxacin (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 es. durante la guida di automobili e l'uso di macchinari).

## 4.8 Effetti indesiderati

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

Le frequenze nella tabella sono definite secondo la seguente convenzione: 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 (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno dei diversi gruppi di frequenza, le reazioni avverse vengono riportate in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )	Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Infezione micotica inclusa infezione da Candida Patogeniresistenti		
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia Eosinofilia	Trombocitopenia Neutropenia	Pancitopenia Agranulocitosi Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario			Angioedema Ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Shock anafilattico <sup>a</sup> Shock anafilattoide <sup>a</sup> (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Ipoglicemia particolarmente nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4)	Iperglicemia Coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4)

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10 )</b>	<b>Non comune (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10.000, &lt;1/1.000)</b>	<b>Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili)</b>
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Insomnia	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)
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea Capogiri	Sonnolenza Tremori Disgeusia	Convulsioni (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) Parestesie	Neuropatia periferica sensoriale (vedere paragrafo 4.4) Neuropatia periferica sensorio motoria (vedere paragrafo 4.4) Parosmia inclusa anosmia Discinesia Disordini extrapiramidali Ageusia Sincope Ipertensione intracranica benigna
<b>Patologie dell'occhio</b>			Disturbi della vista quali visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)	Perdita temporanea della vista (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Vertigini	Tinnito	Perdita dell'udito Riduzione dell'udito

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10 )</b>	<b>Non comune (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10.000, &lt;1/1.000)</b>	<b>Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili)</b>
<b>Patologie cardiache</b>			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)
<b>Patologie vascolari</b>	Flebite		Ipotensione	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Dispnea		Broncospasmo Polmonite allergica
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea Vomito Nausea	Dolore addominale Dispepsia Flatulenza Stipsi		Diarrea - con perdite ematiche che in casi molto rari può essere segnale di una enterocolite inclusa la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4)  Pancreatite
<b>Patologie epatobiliari</b>	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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10 )</b>	<b>Non comune (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10.000, &lt;1/1.000)</b>	<b>Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili)</b>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo<sup>b</sup></b>		Rash Prurito Orticaria Iperidrosi		Necrolisi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson Eritema multiforme Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4) Vasculite leucocitoclastica Stomatite
<b>Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo</b>		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 in soggetti affetti da miastenia gravis (vedere paragrafo 4.4)	Rabdomiolisi Rottura del tendine (es. tendine di Achille) (vedere paragrafi 4.3. e 4.4) Rottura dei legamenti Rottura muscolare Artrite
<b>Patologie renali ed urinarie</b>		Aumento della creatinina ematica	Insufficienza renale acuta (ad esempio dovuta a nefrite interstiziale)	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Reazioni nel sito di infusione (dolore, arrossamento)	Astenia	Piressia	Dolore (incluso mal di schiena, dolore toracico e alle estremità)

<sup>a</sup>Le reazioni anafilattiche e anafilattoidi possono qualche volta manifestarsi anche dopo la prima somministrazione.

<sup>b</sup>Le reazioni muco-cutanee possono qualche volta manifestarsi anche dopo la prima somministrazione.

Altre reazioni avverse associate 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/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](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 si manifestano dopo sovradosaggio acuto con FOVEX soluzione per infusione sono quelli a livello 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.

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, inclusa la dialisi peritoneale e dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD), non sono efficaci nel rimuovere levofloxacina. Non sono noti antidoti specifici.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici chinolonici, fluorochinoloni, Codice ATC: J01MA12  
Levofloxacina è un antibatterico di sintesi appartenente alla classe dei fluorochinoloni e dell'enantiomero S (-) del racemo attivo di ofloxacina.

#### *Meccanismo d'azione*

In quanto agente antibatterico fluorochinolonico, 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 (C<sub>max</sub>) 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.

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

## Breakpoint

I valori di MIC breakpoint (mg/l), raccomandati dall'EUCAST per levofloxacin, 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:

Breakpoints clinici, espressi in MIC (concentrazione minima inibitoria), per levofloxacin, raccomandati dall'EUCAST (versione 2.0, 01-01-2012):

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

<sup>1</sup>I breakpoints sono correlati alla terapia ad alte dosi.

<sup>2</sup>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*.

<sup>3</sup>I ceppi con i valori di MIC superiori al breakpoint S/I sono molto rari o non ancora riportati. In questi casi i test di identificazione e di sensibilità antimicrobica devono essere ripetuti su ciascun ceppo isolato e, se il risultato è confermato, il ceppo deve essere inviato al laboratorio di riferimento. 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.

<sup>4</sup>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. È auspicabile avere informazioni sulla prevalenza locale di resistenze particolarmente quando devono essere trattate infezioni gravi.

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

### 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*

**Altri**

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Chlamydia trachomatis*

*Legionella pneumophila*

*Mycoplasma pneumoniae*

*Mycoplasma hominis*

*Ureaplasma urealyticum*

**Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema**

**Batteri Aerobi Gram-positivi**

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus aureus* meticillino-resistente<sup>#</sup>

*Staphylococcus spp* coagulasi negativo

### **Batteri Aerobi Gram-negativi**

*Acinetobacter baumannii*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Providencia stuartii*

*Pseudomonasae ruginosa*

*Serratia marcescens*

### **Batteri Anaerobi**

*Bacteroides fragilis*

### **Ceppi intrinsecamente resistenti**

### **Batteri Aerobi Gram-positivi**

*Enterococcus faecium*

<sup>#</sup>*S.aureus* meticillina resistente possiede molto probabilmente resistenza crociata ai fluorochinoloni, inclusa levofloxacina.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento**

Somministrata per via orale, 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 levofloxacin.

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

#### Distribuzione

Il legame di levofloxacin con le proteine sieriche è pari a circa il 30-40%.

Il volume di distribuzione medio di levofloxacin 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:

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

#### Biotrasformazione

Levofloxacin viene metabolizzata in una piccola parte nei metaboliti desmetil-levofloxacin e levofloxacin N-ossido. Questi metaboliti sono <5% della dose escreta nelle urine. Levofloxacin è stabile dal punto di vista stereo chimico e non è soggetta ad inversione chirale.

#### Eliminazione

In seguito a somministrazione orale ed endovenosa, levofloxacin 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 levofloxacin dopo una dose singola di 500 mg è di 175±29,2 ml/min.

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

#### Linearità

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

#### Popolazioni speciali

##### *Soggetti con insufficienza renale*

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

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

Cl <sub>r</sub> (ml/min)	< 20	20-49	50-80
Cl <sub>R</sub> (ml/min)	13	26	57
t <sub>1/2</sub> (h)	35	27	9

## Anziani

Non vi sono differenze significative nella cinetica di levofloxacin soggetti giovani e anziani, 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 piccole e marginali differenze nella farmacocinetica di levofloxacin. Non ci sono evidenze circa la rilevanza clinica di tali differenze.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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 per la riproduzione e lo sviluppo.

Levofloxacin 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.

Levofloxacin non ha indotto mutazioni geniche sulle cellule batteriche o di mammiferi, ma ha indotto aberrazioni cromosomiche *in vitro* sulle cellule di polmone di criceto cinese. 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 levofloxacin solo a dosi molto elevate. Levofloxacin non mostra potenziale attività genotossica nei test di foto mutagenesi mentre riduce lo sviluppo dei tumori nei test di fotocarcinogenesi. Come per altri fluorochinoloni, levofloxacin 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 (per la regolazione del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

FOVEX 5 mg/ml soluzione per infusione non deve essere mescolato con eparina o soluzioni alcaline (es. sodio bicarbonato).

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

### 6.3 Periodo di validità

Periodo di validità a confezionamento integro: 3 anni

Periodo di validità dopo estrazione dalla confezione esterna: 72 ore (in condizioni di luce interna).

Periodo di validità dopo la perforazione del tappo di Uso immediato (vedere paragrafo 6.6).

gomma:

Dopo la prima apertura:

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se il medicinale non viene utilizzato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione durante l'uso.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino in vetro trasparente di tipo 1 da 50 ml, chiuso con tappo di gomma e cappuccio a scatto. Ogni flaconcino contiene 50 ml di soluzione per infusione. Le confezioni disponibili sono da 1 e 5 flaconcini.

Flaconcino in vetro trasparente di tipo 1 da 100 ml, chiuso con tappo di gomma e cappuccio a scatto. Ogni flaconcino contiene 100 ml di soluzione per infusione. Le confezioni disponibili sono da 1, 5 e 20 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

FOVEX soluzione per infusione deve essere utilizzato immediatamente (entro 3 ore) dopo la perforazione del tappo di gomma al fine di prevenire una contaminazione batterica. Non è necessaria, durante l'infusione, alcuna protezione dalla luce.

Questo medicinale è solo per uso singolo.

Ispezionare visivamente la soluzione prima dell'uso. Deve essere usata solo se la soluzione è limpida, di colore giallo-verdognolo, praticamente priva di particelle.

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

Miscela con altre soluzioni per infusione:

FOVEX soluzione per infusione è compatibile con le seguenti soluzioni per infusione:

Soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%).

Destrosio iniettabile 50 mg/ml (5%).

Destrosio 25 mg/ml (2,5%) in soluzione Ringer.

Soluzioni combinate per nutrizione parenterale (aminoacidi, carboidrati, elettroliti).

Vedere paragrafo 6.2 per le incompatibilità.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l. – Via Messina, 38 - 20154 Milano

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A.I.C. n. 040260010 - "5 mg/ml Soluzione Per Infusione" 50 ml 1 Flaconcino In Vetro

A.I.C. n. 040260022 - "5 mg/ml Soluzione Per Infusione" 50 ml 5 Flaconcini In Vetro  
A.I.C. n. 040260034 - "5 mg/ml Soluzione Per Infusione" 100 ml 1 Flaconcino In Vetro  
A.I.C. n. 040260046 - "5 mg/ml Soluzione Per Infusione" 100 ml 5 Flaconcini In Vetro  
A.I.C. n. 040260059 - "5 mg/ml Soluzione Per Infusione" 100 ml 20 Flaconcini In Vetro

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

10 giugno 2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Agenzia Italiana del Farmaco