

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEVOFLOXACINA EUROGENERICI 5 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 5 mg di levofloxacinina (come levofloxacinina emiidrato).
Ogni 100 ml di soluzione per infusione contengono 500 mg di levofloxacinina (come levofloxacinina emiidrato).
Ogni 50 ml di soluzione per infusione contengono 250 mg di levofloxacinina (come levofloxacinina emiidrato).

Eccipienti:

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 0,15 mmol (3,5 mg) di sodio (come sodio cloruro).
50 ml di soluzione per infusione contengono 7,7 mmol (177,1 mg) di sodio (come sodio cloruro).
100 ml di soluzione per infusione contengono 15,4 mmol (354,2 mg) di sodio (come sodio cloruro).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

La soluzione è chiara, di colore giallo-verdastra e praticamente priva di particelle.
Il pH della soluzione per infusione è approssimativamente 4,8.
L'osmolalità della soluzione per infusione è approssimativamente 300 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Negli adulti per i quali è indicata una terapia per via endovenosa, Levofloxacinina Eurogenerici 5 mg/ml soluzione per infusione è indicato nel trattamento delle seguenti infezioni se dovute a microrganismi sensibili alla levofloxacinina (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- Polmoniti acquisite in comunità (quando è ritenuto inopportuno l'utilizzo degli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di questa infezione).
- Infezioni complicate delle vie urinarie, inclusa la pielonefrite.
- Prostatite batterica cronica.
- Infezioni della cute e dei tessuti molli.

Prima di prescrivere Levofloxacinina Eurogenerici 5 mg/ml soluzione per infusione devono essere considerate le linee guida nazionali e/o locali sull'uso appropriato dei fluorochinoloni.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Levofloxacinina Eurogenerici 5 mg/ml 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 (levofloxacinina 250 mg o 500 mg compresse), tenendo conto delle condizioni del paziente. Data la bioequivalenza della forma orale e parenterale, può essere utilizzato lo stesso dosaggio.

Durata del trattamento

La durata del trattamento dipende dal decorso clinico. Come per altre terapie antibiotiche, il trattamento con la levofloxacinina (soluzione per infusione o compresse) deve essere continuato per un minimo di 48-72 ore dopo la scomparsa della febbre, o dopo la dimostrazione di eradicazione batterica.

Modo di somministrazione

Levofloxacinina Eurogenerici 5 mg/ml 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 levofloxacin da 250 mg o 60 minuti per la soluzione per infusione di levofloxacin da 500 mg (vedere paragrafo 4.4).

Per istruzioni dettagliate vedere il paragrafo 6.6.

Per le incompatibilit /compatibilit  con altre soluzioni per infusione si rimanda rispettivamente ai paragrafi 6.2 e 6.6.

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

Indicazione	Dosi giornaliere (a seconda della gravit�)	Durata del trattamento
Polmoniti acquisite in comunit�	500 mg una o due volte al giorno	7 – 14 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie, inclusa la pielonefrite.	250 mg ¹ una volta al giorno	7 – 10 giorni
Prostatite batterica cronica.	500 mg una volta al giorno	28 giorni
Infezioni della cute e dei tessuti molli	500 mg due volte al giorno	7 – 14 giorni

¹ Deve essere considerato l'incremento della dose in caso di infezioni gravi.

Dosaggio in speciali gruppi di pazienti

Pazienti con compromissione della funzionalit  renale (clearance della creatinina ≤ 50 ml/min)

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

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

Pazienti con ridotta funzionalit  epatica

Non   necessaria alcuna modifica del dosaggio in quanto la levofloxacin non viene metabolizzata in quantit  rilevanti dal fegato e viene escreta principalmente per via renale.

Pazienti anziani

Non   necessaria alcuna modifica del dosaggio negli anziani se non quella imposta da considerazioni sulla funzionalit  renale (vedere paragrafo 4.4 "Patologie cardiache").

Bambini ed adolescenti

Levofloxacin Eurogenerici 5 mg/ml soluzione per infusione   controindicato nei bambini e negli adolescenti in fase di crescita (vedere paragrafo 4.3).

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilit  alla levofloxacin o a qualunque altro chinolonico o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Pazienti con epilessia
- Pazienti con anamnesi di affezioni tendinee correlate alla somministrazione di fluorochinolonici
- Bambini o adolescenti nel periodo della crescita
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6)

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nei casi più gravi di polmonite pneumococcica la terapia con Levofloxacin Eurogenerici 5 mg/ml soluzione per infusione può non essere ottimale.

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

Staphylococcus aureus meticillino-resistente (MRSA):

Gli *S. aureus* resistenti alla meticillina possiedono molto probabilmente una co-resistenza ai fluorochinoloni, compresa la levofloxacin. Non si raccomanda quindi la somministrazione di levofloxacin nel trattamento di infezioni da MRSA, siano esse note o presunte, a meno che i risultati di laboratorio abbiano confermato la sensibilità dell'organismo alla levofloxacin (vedere paragrafo 5.1).

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 da 250 mg e meno di 60 minuti per la soluzione per infusione di levofloxacin da 500 mg. È nota la comparsa di tachicardia e una temporanea diminuzione della pressione arteriosa durante l'infusione con ofloxacin. In casi rari può, in seguito ad una grave diminuzione della pressione sanguigna, manifestarsi un collasso circolatorio. Se si manifesta una diminuzione importante della pressione arteriosa durante l'infusione di levofloxacin (l'isomero levogiro della ofloxacin) l'infusione deve essere immediatamente interrotta.

Tendinite e rottura del tendine

Può manifestarsi raramente tendinite. Essa coinvolge più frequentemente il tendine di Achille e può portare alla sua rottura. Il rischio di tendinite e di rotture tendinee è aumentato nei pazienti anziani e nei pazienti che utilizzano corticosteroidi. Un attento monitoraggio di questi pazienti è pertanto necessario se viene loro prescritto Levofloxacin Eurogenerici 5 mg/ml soluzione per infusione. Tutti i pazienti devono consultare il loro medico se accusano sintomi di tendinite. Se si sospetta una tendinite il trattamento con Levofloxacin Eurogenerici 5 mg/ml soluzione per infusione deve essere immediatamente interrotto e devono essere adottate misure specifiche per il tendine colpito (p.e. immobilizzazione).

Malattia da Clostridium difficile

Se si manifesta una diarrea grave, in particolare se persistente e/o con sanguinamento, durante o dopo la terapia con Levofloxacin Eurogenerici 5 mg/ml soluzione per infusione, questa può essere sintomatica della malattia da *Clostridium difficile*, la cui forma più grave è la colite pseudomembranosa, affezione che, se sospetta, richiede l'interruzione immediata della terapia con Levofloxacin Eurogenerici 5 mg/ml soluzione per infusione e l'adozione di immediate misure di supporto, con o senza terapia specifica (es. vancomicina orale). In questa situazione clinica i prodotti che inibiscono la peristalsi sono controindicati.

Pazienti predisposti ad attacchi convulsivi

Levofloxacin soluzione per infusione è controindicata in pazienti con anamnesi di epilessia, e, come per altri chinolonici, deve essere usata con estrema cautela in pazienti predisposti ad attacchi convulsivi, come i soggetti con lesioni preesistenti del sistema nervoso centrale o i pazienti che ricevono terapie concomitanti con fenbufen e FANS simili, oppure farmaci come la teofillina che riducono la soglia convulsiva cerebrale (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi

I pazienti con difetti latenti o accertati per l'attività della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi possono essere predisposti a reazioni emolitiche quando vengono trattati con antibatterici della classe dei chinoloni e per tale ragione la levofloxacin deve essere usata con cautela.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Poiché la levofloxacin viene escreta principalmente per via renale, le dosi di Levofloxacin Eurogenerici 5 mg/ml soluzione per infusione devono essere opportunamente adattate in caso di compromissione renale (vedere anche paragrafo 4.2).

Reazioni di ipersensibilità

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

Ipoglicemia

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

Prevenzione della fotosensibilizzazione

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

Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

A causa di un possibile incremento dei valori dei test di coagulazione (PT/INR) e/o dei sanguinamenti in pazienti trattati con levofloxacina in associazione con un antagonista della vitamina K (p.e. warfarin), i test di coagulazione devono essere monitorati quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente (vedere anche 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 auto lesivi - talvolta dopo soltanto una singola dose di levofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Nel caso in cui il paziente sviluppi queste reazioni, si deve interrompere la levofloxacina e si devono istituire misure appropriate. Si raccomanda attenzione nel caso in cui si debba utilizzare la levofloxacina nei pazienti psicotici o nei pazienti con precedenti di malattia psichiatrica.

Patologie cardiache

Si deve usare cautela quando si usano fluorochinoloni, inclusa la levofloxacina, in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT, come ad esempio:

- sindrome congenita dell'intervallo QT prolungato
- uso concomitante di medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (ad esempio antiaritmici della classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici).
- squilibri elettrolitici (ad esempio ipopotassiemia, ipomagnesiemia)
- pazienti anziani
- patologie cardiache (es. insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia)

(vedere ai paragrafi 4.2 Pazienti anziani, 4.5, 4.8, 4.9).

Neuropatia periferica

È stata segnalata neuropatia periferica sensoriale o senso motoria nei pazienti trattati con fluorochinoloni, compresa la levofloxacina, che può essere ad esordio rapido. La levofloxacina deve essere interrotta in pazienti che abbiano sintomi di neuropatia, per prevenire lo sviluppo di una condizione irreversibile.

Oppiacei

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

Alterazioni del sistema epatobiliare

Sono stati riferiti casi di necrosi epatica ed insufficienza epatica pericolosa per la vita con la levofloxacina, soprattutto in pazienti con gravi malattie sottostanti, p.e. sepsi (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati di interrompere il trattamento e contattare il proprio medico nell'evenienza di qualsiasi segno di sofferenza epatica, come anoressia, ittero, urine scure, prurito o addome molle.

Avvertenza relativa agli eccipienti

Questo medicinale contiene 7.7 mmol (177,1 mg) di sodio ogni 50 ml e 15.4 mmol (354,2 mg) di sodio ogni 100 ml. Questo aspetto deve essere tenuto in considerazione in pazienti che seguono una dieta iposodica e nei casi in cui sia richiesta una restrizione nell'apporto dei liquidi.

4.5. Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto di altri medicinali su Levofloxacina Eurogenerici 5 mg/ml soluzione per infusione

Teofillina, fenbufene o farmaci antinfiammatori non steroidei simili:

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

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

Probenecid e cimetidina

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

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

Altre informazioni utili

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

Effetto di Levofloxacina Eurogenerici 5 mg/ml soluzione per infusione su altri farmaci

Ciclosporina

L'emivita della ciclosporina risulta aumentata del 33% quando somministrata in concomitanza con levofloxacina.

Antagonisti della vitamina K

Incrementi dei valori dei test di coagulazione (PT/INR) e/o sanguinamenti, che possono essere anche gravi, sono stati segnalati in pazienti trattati con levofloxacina in associazione con antagonisti della vitamina K (p.e. warfarin). Pertanto, si devono monitorare i test di coagulazione nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

La levofloxacina, come altri fluorochinoloni, deve essere usata con cautela nei pazienti trattati con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (ad esempio anti-aritmici della classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici) (vedere paragrafo 4.4 "Patologie cardiache").

4.6. Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi di riproduzione sull'animale non hanno evidenziato specifici problemi. Tuttavia, in assenza di dati nell'uomo e a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinolonici alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita Levofloxacina Eurogenerici 5 mg/ml soluzione per infusione non deve essere impiegato in gravidanza. (vedere anche paragrafi 4.3 e 5.3)

Allattamento

In assenza di dati nell'uomo ed a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinolonici alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita Levofloxacina Eurogenerici 5 mg/ml non deve essere impiegato durante l'allattamento (vedere anche paragrafi 4.3 e 5.3).

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

La levofloxacina esercita un'influenza lieve o moderata sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Alcuni effetti indesiderati di levofloxacina, come capogiri/vertigini, sonnolenza e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8) possono alterare la capacità di concentrazione e di reazione del paziente con conseguente rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (durante la guida di auto e l'uso di macchinari)

4.8. Effetti indesiderati

Le informazioni seguenti sono riconducibili a studi clinici effettuati su più di 5000 pazienti e ad una vasta esperienza di post-marketing.

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

Le frequenze riportate nella tabella vengono definite usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (non può essere stimata in base ai dati disponibili).

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

Infezioni e infestazioni

Non comune: infezione fungina (e proliferazione di altri microrganismi resistenti)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: leucopenia, eosinofilia

Raro: trombocitopenia, neutropenia

Molto raro: agranulocitosi

Non nota: pancitopenia, anemia emolitica

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: shock anafilattico (vedere paragrafo 4.4)

È talvolta possibile la comparsa di reazioni anafilattiche e anafilattoidi anche dopo la somministrazione della prima dose

Non nota: ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: anoressia

Molto raro: ipoglicemia, per lo più in pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi psichiatrici

Non comune: insonnia, nervosismo

Raro: disturbi psicotici, depressione, stato confusionale, agitazione, ansia

Molto raro: reazioni psicotiche con comportamenti auto-lesivo, compresi ideazione o atti suicidi (vedere paragrafo 4.4), allucinazioni

Patologie del sistema nervoso

Non comune: capogiri, cefalea, sonnolenza

Raro: convulsioni, tremori, parestesia

Molto raro: neuropatia periferica sensoriale o senso motoria, disgeusia compresi ageusia, parosmia, anosmia

Patologie dell'occhio

Molto raro: alterazioni della visione

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: vertigini

Molto raro: compromissione dell'udito

Non nota: tinnito

Patologie cardiache

Raro: tachicardia

Non nota: aritmia ventricolare e torsioni di punta (particolarmente in pazienti con fattori di rischio per prolungamento dell'intervallo QT), ECG con prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4 e 4.9).

Patologie vascolari

Comune: flebite

Raro: ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: broncospasmo, dispnea

Molto raro: polmonite allergica

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, nausea

Non comune: vomito, dolore addominale, dispepsia, flatulenza, stipsi

Raro: diarrea emorragica che in casi molto rari può essere indicativa di enterocolite, inclusa la colite pseudomembranosa

Patologie epatobiliari

Comune: aumento degli enzimi epatici (ALT/AST, fosfatasi alcalina, GGT)

Non comune: aumento della bilirubina ematica

Molto raro: epatite

Non nota: sono stati riferiti casi di ittero e grave danno epatico, inclusi casi di insufficienza epatica acuta, con la levofloxacina, soprattutto in pazienti con gravi malattie sottostanti (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: rash, prurito

Raro: orticaria

Molto raro: edema angioneurotico, reazioni di fotosensibilità

Non nota: necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, iperidrosi.

È possibile la comparsa di reazioni muco-cutanee anche dopo la somministrazione della prima dose.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Raro: disturbi a carico dei tendini (vedere paragrafo 4.4), compresa tendinite (es. tendine di Achille) artralgia, mialgia

Molto raro: rottura del tendine (vedere paragrafo 4.4) che può verificarsi entro 48 ore dall'inizio del trattamento ed essere bilaterale, indebolimento muscolare che può risultare di particolare rilevanza in soggetti affetti da miastenia grave

Non nota: rabdomiolisi

Patologie renali e urinarie

Non comune: aumento della creatinina ematica

Molto raro: insufficienza renale acuta (p.e. secondaria a nefrite interstiziale)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: reazioni al sito dell'infusione

Non comune: astenia

Molto raro: piressia

Non nota: dolore (incluso dolore alla schiena, al torace ed alle estremità)

Altri effetti indesiderati associati alla somministrazione di fluorochinoloni includono:

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

4.9. Sovradosaggio

In accordo con gli studi di tossicità sull'animale o con gli studi di farmacologia clinica condotti con dosi superiori alle dosi terapeutiche, i sintomi più importanti attesi dopo sovradosaggio acuto di levofloxacina sono quelli a livello del Sistema Nervoso Centrale quali: confusione, capogiri, compromissione della coscienza, attacchi convulsivi, prolungamento dell'intervallo QT.

In caso di sovradosaggio si deve praticare il trattamento sintomatico. Deve essere effettuato un monitoraggio elettrocardiografico (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

Gruppo farmacoterapeutico: Antibatterici chinolonici, fluorochinolonici
Codice ATC: J01MA12

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

Meccanismo di azione

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

Relazione PK/PD

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

Meccanismo di resistenza

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

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

Breakpoint

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

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

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

¹ Il breakpoint S/I è stato aumentato da 1,0 a 2,0 per evitare di separare la distribuzione di MIC "wild type". I breakpoints sono correlati alla terapia ad alte dosi.

² I ceppi con i valori di MIC superiori al breakpoint S/I sono molto rari o non ancora riportati. In questi casi i test di identificazione e di sensibilità antimicrobica devono essere ripetuti su ciascun ceppo isolato e se il risultato è confermato, il ceppo deve essere inviato al laboratorio di riferimento.

³ I valori di breakpoint non-specie correlati sono stati determinati soprattutto sulla base di dati di farmacocinetica/farmacodinamica e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC di specifiche specie. Questi valori sono da utilizzare solo per le specie per le quali non è stato trovato un breakpoint specifico e non per quelle specie dove i test di sensibilità non sono raccomandati o per le quali non c'è sufficiente evidenza che le specie in questione sono un buon target (*Enterococcus*, *Neisseria*, anaerobi Gram negativi):

Spettro antibatterico

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

SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI

Batteri Aerobi Gram-positivi

*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
Klebsiella pneumoniae *
*Moraxella catarrhalis**
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Batteri anaerobi

Clostridium perfringens
Peptostreptococcus

Altri

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

SPECIE PER CUI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÒ COSTITUIRE UN PROBLEMA

Batteri Aerobi Gram-positivi

*Enterococcus faecalis**
Staphylococcus aureus, resistente alla meticillina +
Staphylococcus haemolyticus resistente alla meticillina
Staphylococcus coagulase spp

Batteri aerobi Gram-negativi

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

Batteri anaerobi

Bacteroides fragilis
Bacteroides ovatus \$
Bacteroides thetaiotamicron \$
Bacteroides vulgatus \$

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

\$ Sensibilità intermedia naturale

+ Resistenza superiore al 50%

ORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI

Batteri Aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecium

Batteri aerobi Gram-negativi

Burkholderia cepacia

Batteri anaerobi

Bacteroides

Clostridium difficile

Altre informazioni

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

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 ora. La biodisponibilità assoluta è pari al 100% circa.

Il cibo ha poco effetto sull'assorbimento della levofloxacina.

Distribuzione

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

Penetrazione nei tessuti e nei liquidi dell'organismo:

Penetrazione nella mucosa bronchiale e nei liquidi degli epitelii di rivestimento

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

Penetrazione nel tessuto polmonare

La concentrazione massima di levofloxacina dopo 500 mg per via orale nel tessuto polmonare risulta circa 11,3 µg/g. Tale concentrazione viene raggiunta in 4-6 ore dalla somministrazione ed è superiore in modo consistente a quella plasmatica.

Penetrazione in vescicole

Il massimo della concentrazione di levofloxacina nel liquido delle bolle pari a circa 4,0 e 6,7 µg/ml si raggiunge 2-4 ore dopo la somministrazione e dopo 3 giorni di trattamento con 500 mg una volta o due volte al giorno, rispettivamente.

Penetrazione nel liquido cerebrospinale

La levofloxacina presenta una scarsa penetrazione nel liquido cerebrospinale.

Penetrazione nel tessuto prostatico

Dopo somministrazione orale di levofloxacina 500 mg una volta al giorno per tre giorni, la concentrazione media nel tessuto prostatico è rispettivamente di 8,7 µg/g, 8,2 µg/g and 2,0 µg/g dopo 2, 6 e 24 ore; il rapporto medio delle concentrazioni prostata/plasma è di 1,84.

Concentrazione nelle urine

Le concentrazioni medie nelle urine 8.12 ore dopo una dose singola per via orale di levofloxacin 150, 300 o 500 mg sono rispettivamente di 44 mg/l, 91 mg/l e 200 mg/l.

Biotrasformazione

La levofloxacin viene metabolizzata in una piccola parte nel metabolita desmetil-levofloxacin e levofloxacin N-ossido. Questi metaboliti si ritrovano pari ad un valore < 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 o endovenosa, levofloxacin viene eliminata dal plasma lentamente ($t_{1/2}$: 6-8 ore). L'escrezione è prevalentemente renale (> 85% della dose somministrata).

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

Linearità

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

Pazienti 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:

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

Soggetti anziani

Non sono presenti differenze significative nella cinetica della levofloxacin tra soggetti giovani e anziani eccetto quelle associate con variazioni nella clearance della creatinina.

Differenze tra i sessi

Analisi separate tra soggetti di sesso maschile e femminile hanno messo in evidenza delle piccole e marginali differenze nella farmacocinetica della levofloxacin. Non ci sono evidenze circa la rilevanza clinica di tali differenze.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

La dose letale mediana (DL 50) ottenuta nel topo e nel ratto dopo somministrazione endovenosa di levofloxacin è risultata compresa tra 250-400 mg/kg, mentre nel cane è risultata di circa 200 mg/kg, con il decesso di uno dei due animali che hanno ricevuto tale dose.

Tossicità per dose ripetuta

Studi della durata di 1 mese con somministrazione endovenosa sono stati condotti nel ratto (20, 60, 180 mg/Kg/die), nella scimmia (10, 25, 63 mg/Kg/die), e della durata di 3 mesi nel ratto (10, 30, 90 mg/Kg/die).

Negli studi sul ratto il NOEL (No observed adverse effect level) è stato calcolato pari a 20 e 30 mg/kg/die rispettivamente dopo 1 mese e 3 mesi di terapia. Depositi cristallini nelle urine sono stati osservati in entrambi gli studi a dosi di 20 mg/die e oltre. Alte dosi (180 mg/Kg/die somministrate per la durata di 1 mese o 30 mg/Kg/die e oltre somministrate per la durata di 3 mesi) hanno provocato una lieve diminuzione del consumo di cibo e del peso corporeo. Gli esami ematologici hanno mostrato una riduzione degli eritrociti ed un incremento dei leucociti e dei reticolociti alla fine del primo mese di trattamento, ma non a 3 mesi.

Negli studi sulla scimmia, il NOEL è stato calcolato pari a 63 mg/Kg/die con solo una riduzione di secondaria importanza nel consumo di cibo e di acqua a tale dose.

Tossicità riproduttiva

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

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

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

Genotossicità

La 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 a dosi di 100 µg/ml o superiori, in assenza di attivazione metabolica. I test *in vivo* (micronucleo, scambio dei cromatidi cellulari, sintesi del DNA non programmato, test letale dominante) non evidenziano alcun potenziale genotossico.

Potenziale fototossico

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

Potenziale cancerogeno

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

Tossicità alla cartilagine

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per adattamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2. Incompatibilità

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

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci, tranne quelli citati nel paragrafo 6.6.

6.3. Periodo di validità

Periodo di validità del prodotto in confezione per la vendita: 30 mesi

Periodo di validità dopo estrazione dalla scatola esterna: 24 ore (a condizioni di luce interna)

Periodo di validità dopo ulteriore diluizione con soluzioni compatibili: la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 8 ore alla temperatura di 15-25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto diluito deve essere utilizzato immediatamente a meno che la metodica di apertura/diluizione escluda il rischio di contaminazione microbica. Se non utilizzato immediatamente, tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il contenitore nel cartone esterno per proteggerlo dalla luce.
Per le condizioni di conservazione del prodotto diluito vedi paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

100 ml, sacca in polietilene a bassa densità contenente 100 ml o 50 ml di soluzione per infusione. Sono disponibili confezioni da 1, 5 e 20 sacche.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione per la somministrazione:

1. Controllare la sacca prima dell'uso. Da utilizzare solo se la soluzione è chiara, di colore giallo-verdastro e praticamente priva di particelle.
2. Tenere la sacca di plastica in modo che le aperture per gli allacciamenti siano rivolte verso l'alto.
3. Sganciare il cappuccio protettivo dall'apertura per l'agganciamento con una rotazione.
4. Inserire lo spinotto di immissione del set endovenoso nell'apertura d'allacciamento con un movimento rotatorio
5. Sospendere la sacca alla gruccia di sospensione.

Per lo schema consultare la confezione del prodotto.

Durante l'infusione non è necessario proteggere il prodotto dalla luce.

Esclusivamente per uso singolo. La soluzione non usata deve essere smaltita.

Miscela con altre soluzioni per infusione:

Levofloxacina Eurogenerici 5 mg/ml soluzione per infusione è compatibile con le seguenti soluzioni per infusione:

sodio cloruro 9 mg/ml (0.9%)

glucosio 50 mg/ml (5%)

glucosio 25 mg/ml (2.5%) in soluzione Ringer

Vedere paragrafo 6.2 per le incompatibilità.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via D. Scarlatti, 31 – 20124 Milano

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Levofloxacina Eurogenerici 5 mg/ml soluzione per infusione, 1 sacca 50 ml	AIC n. 040082012/M
Levofloxacina Eurogenerici 5 mg/ml soluzione per infusione, 5 sacche 50 ml	AIC n. 040082024/M
Levofloxacina Eurogenerici 5 mg/ml soluzione per infusione, 20 sacche 50 ml	AIC n. 040082036/M
Levofloxacina Eurogenerici 5 mg/ml soluzione per infusione, 1 sacca 100 ml	AIC n. 040082048/M
Levofloxacina Eurogenerici 5 mg/ml soluzione per infusione, 5 sacche 100 ml	AIC n. 040082051/M
Levofloxacina Eurogenerici 5 mg/ml soluzione per infusione, 20 sacche 100 ml	AIC n. 040082063/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

6 Giugno 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2011