

Levofloxacin Sandoz GmbH 5 mg/ml soluzione per infusione.

### **1.3.1.1 RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Levofloxacin Sandoz GmbH 5 mg/ml soluzione per infusione.

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 5 mg di levofloxacin sotto forma di levofloxacin emidrato.

Ogni flaconcino da 50 ml di Levofloxacin Sandoz GmbH 5mg/ml soluzione per infusione contiene 250 mg di levofloxacin sotto forma di levofloxacin emidrato.

Ogni flaconcino da 100 ml di Levofloxacin Sandoz GmbH 5mg/ml soluzione per infusione contiene 500 mg di levofloxacin sotto forma di levofloxacin emidrato.

Eccipienti

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

100 ml di soluzione per infusione contengono 15,4 mmol (354 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

#### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione per infusione.

Soluzione trasparente, da incolore a giallo a giallo-verdognolo (iso-osmotica, pH circa 4,1-5,1).

#### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

##### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Negli adulti per i quali è considerata appropriata la terapia endovenosa Levofloxacin Sandoz GmbH soluzione per infusione è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafo 5.1):

- polmoniti comunitarie (acquisite in comunità);
- infezioni complicate delle vie urinarie, inclusa pielonefrite;
- prostatite batterica cronica;
- infezioni della cute e dei tessuti molli.

Prima di prescrivere levofloxacin è necessario considerare le linee guida ufficiali sull'uso appropriato di agenti antibatterici.

##### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Levofloxacin soluzione per infusione va somministrata per infusione endovenosa **lenta** una volta o due volte al giorno. Il dosaggio dipende dal tipo e dalla gravità dell'infezione e dalla sensibilità del patogeno presunto responsabile. In genere dopo qualche giorno, a seconda delle condizioni del paziente, è possibile passare da un trattamento iniziale per via endovenosa alla terapia orale (Levofloxacin Sandoz 250 o 500 mg compresse rivestite con film). Considerata la bioequivalenza delle forme parenterale e orale, può essere usato lo stesso dosaggio.

### ***Durata del trattamento***

La durata della terapia varia a seconda del decorso della malattia. Come per qualsiasi terapia antibiotica in generale, la somministrazione di Levofloxacin Sandoz GmbH (soluzione per infusione o compresse) deve proseguire per un minimo di 48-72 ore dopo che il paziente è diventato afebrile o dopo che si è raggiunta l'eradicazione batterica.

### ***Modo di somministrazione***

Levofloxacin Sandoz GmbH soluzione per infusione è destinata esclusivamente all'infusione endovenosa **lenta** e va somministrata una volta o due volte al giorno. Il tempo di infusione deve essere di almeno **30 minuti per Levofloxacin Sandoz GmbH 250 mg soluzione per infusione o 60 minuti per la forma da 500 mg** (vedere paragrafo 4.4). Dopo qualche giorno, a seconda delle condizioni del paziente, è possibile passare dall'applicazione iniziale per via endovenosa alla somministrazione orale allo stesso dosaggio.

Per le incompatibilità vedere paragrafo 6.2.

Per le incompatibilità con altre soluzioni per infusione vedere paragrafo 6.6.

### **Posologia**

**Per Levofloxacin Sandoz GmbH soluzione per infusione possono essere fornite le seguenti raccomandazioni di dosaggio:**

#### ***Dosaggio nei pazienti adulti con funzionalità renale normale***

(clearance della creatinina >50 ml/min)

<b>Indicazione</b>	<b>Regime di dosaggio quotidiano (in funzione della gravità dell'infezione)</b>
Polmonite comunitaria	500 mg una volta o due volte al giorno
Infezioni complicate del tratto urinario, inclusa pielonefrite	250 mg una volta al giorno*
Prostatite batterica cronica	500 mg una volta al giorno
Infezioni della cute e dei tessuti molli	500 mg due volte al giorno

*\* Nei casi di infezioni gravi è necessario considerare l'opportunità di aumentare il dosaggio e, prima di iniziare la terapia, prestare particolare attenzione alle informazioni disponibili relative alla resistenza di levofloxacin. A causa della crescente resistenza a E. coli è inoltre necessario prendere in considerazione il regime di somministrazione di 500 mg/die.*

#### ***Dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale***

(clearance della creatinina ≤50ml/min)

Clearance della creatinina	Regime di dosaggio		
	250 mg/24h	500 mg/24h	500 mg/12h
	<i>prima dose:</i> 250 mg	<i>prima dose:</i> 500 mg	<i>prima dose:</i> 500 mg
50-20 ml/min	<i>quindi:</i> 125 mg/24 h	<i>quindi :</i> 250 mg/24 h	<i>quindi :</i> 250 mg/12 h
19-10 ml/min	<i>quindi :</i> 125 mg/48 h	<i>quindi :</i> 125 mg/24 h	<i>quindi :</i> 125 mg/12 h
<10 ml/min (compresa emodialisi e CAPD) <sup>1</sup>	<i>quindi :</i> 125 mg/48 h	<i>quindi :</i> 125 mg/24 h	<i>quindi :</i> 125 mg/24 h

<sup>1</sup> In seguito a emodialisi o a dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) non sono necessarie dosi supplementari.

#### **Dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica**

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio, poiché levofloxacina non viene metabolizzata in misura rilevante dal fegato e viene escreta principalmente per via renale.

#### **Dosaggio nei pazienti anziani**

Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio nei pazienti anziani, se non quella imposta da considerazioni sulla funzionalità renale- quelli associati alle differenze dei valori della clearance della creatinina (vedere Dosaggio nei pazienti con insufficienza renale).

#### **Uso nei bambini e negli adolescenti**

Levofloxacina è controindicata nei bambini o negli adolescenti in periodo di crescita (fino a 18 anni - vedere paragrafo 4.3).

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità a levofloxacina, ad altri derivati chinolonici o a uno qualsiasi degli eccipienti.
- Pazienti epilettici.
- Pazienti con anamnesi di disturbi tendinei associati alla somministrazione di fluorochinoloni.
- Bambini o adolescenti nel periodo della crescita (fino a 18 anni).
- Gravidanza.
- Donne che allattano al seno.

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

Nei casi più gravi di polmonite pneumococcica la terapia con levofloxacina può non essere ottimale.

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

E' molto probabile che lo *S.aureus* resistente alla meticillina (MRSA) possieda una co-resistenza ai fluorochinoloni, inclusa la levofloxacina. La levofloxacina quindi non è raccomandata per il trattamento di infezioni da MRSA note o sospette, a meno che risultati di laboratorio abbiano confermato la sensibilità dell'organismo alla levofloxacina .

(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 250 mg o 60 minuti per 500 mg di Levofloxacin Sandoz GmbH soluzione per infusione. È noto che durante l'infusione di ofloxacin possono verificarsi tachicardia e una diminuzione temporanea della pressione arteriosa. In casi rari, può verificarsi un collasso circolatorio in seguito ad un marcato calo di pressione. Se dovesse verificarsi un notevole calo di pressione durante l'infusione di levofloxacin, (l-isomero di ofloxacin), l'infusione deve essere immediatamente interrotta.

### ***Tendinite e rottura del tendine***

Raramente può manifestarsi tendinite. Coinvolge più frequentemente il tendine di Achille e può portare alla sua rottura. La tendinite e la rottura del tendine, talvolta bilaterale, possono verificarsi entro 48 ore dall'inizio del trattamento con levofloxacin, e sono stati riportati casi verificatisi anche diversi mesi dopo l'interruzione della terapia. Il rischio di tendinite e di rotture tendinee è aumentato nei pazienti di età superiore ai 60 anni e nei pazienti che utilizzano corticosteroidi. Un monitoraggio attento di questi pazienti è pertanto necessario se viene loro prescritta la levofloxacin. Tutti i pazienti devono consultare il loro medico se accusano sintomi di tendinite. Se si sospetta una tendinite il trattamento con la levofloxacin deve essere immediatamente interrotto e devono essere adottate misure specifiche per il tendine colpito (es. immobilizzazione). (Vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

### ***Disturbi associati a Clostridium difficile***

La diarrea, particolarmente se grave, persistente e/o emorragica, durante o dopo il trattamento con Levofloxacin Sandoz GmbH (anche diverse settimane dopo la conclusione della terapia), può essere sintomatica della malattia associata a Clostridium difficile (CDAD). La gravità della CDAD può variare da lieve a pericolosa per la sopravvivenza, e la sua forma più grave è la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.8). È pertanto importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che sviluppano una grave diarrea durante o dopo il trattamento con Levofloxacin. Qualora si sospetti o venga confermata la CDAD, la levofloxacin deve essere interrotta immediatamente e deve essere istituito al più presto un trattamento appropriato. In questa situazione clinica i medicinali antiperistaltici sono controindicati.

### ***Pazienti predisposti agli attacchi epilettici***

I chinoloni possono abbassare la soglia convulsiva e scatenare attacchi epilettici. Levofloxacin Sandoz GmbH soluzione per infusione è controindicata nei pazienti con anamnesi di epilessia (vedere paragrafo 4.3) e, come per altri chinoloni, deve essere utilizzata con estrema cautela nei pazienti predisposti ad attacchi convulsivi, o nel caso di trattamento concomitante con medicinali che abbassano la soglia convulsiva cerebrale come la teofillina (vedere paragrafo 4.5). In caso di convulsioni (vedere paragrafo 4.8), il trattamento con levofloxacin deve essere interrotto.

### ***Pazienti con carenza della glucosio-6-fosfato deidrogenasi***

I pazienti con difetti latenti o accertati dell'attività della glucosio-6-fosfato deidrogenasi possono essere predisposti a reazioni emolitiche quando vengono trattati con antibatterici chinolonici, e quindi la levofloxacin deve essere utilizzata con cautela.

### ***Pazienti con compromissione renale***

Poiché la levofloxacin viene escreta principalmente per via renale, il dosaggio di Levofloxacin Sandoz GmbH deve essere adattato nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

### ***Reazioni di ipersensibilità***

Occasionalmente, dopo la somministrazione della dose iniziale levofloxacina può causare gravi reazioni di ipersensibilità, potenzialmente fatali (da angioedema fino a shock anafilattico - vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono interrompere immediatamente il trattamento e contattare il proprio medico curante o un dottore del pronto soccorso, che adotterà le opportune misure di emergenza.

### **Disglicemia**

Come accade con tutti i chinoloni, sono state segnalate anomalie nei valori glicemici, comprendenti sia ipoglicemia che iperglicemia, solitamente in pazienti diabetici che sono in trattamento concomitante con ipoglicemizzanti orali (es., glibenclamide) o con insulina. Si raccomanda di monitorare attentamente la glicemia in questi pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.8).

### **Prevenzione della fotosensibilizzazione**

Durante la terapia con levofloxacina 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) al fine di evitare la fotosensibilizzazione.

### **Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K**

A causa di un possibile incremento dei valori dei test di coagulazione (PT/INR) e/o del sanguinamento nei pazienti trattati con Levofloxacina Sandoz GmbH in associazione con un antagonista della vitamina K (es. warfarin), i test di coagulazione devono essere monitorati quando questi medicinali vengono somministrati in modo concomitante (vedere paragrafo 4.5).

### **Reazioni psicotiche**

Nei pazienti in trattamento con chinoloni, compresa levofloxacina, sono state riportate reazioni psicotiche. In casi molto rari queste sono degenerare in pensieri suicidi e comportamenti autolesionisti - a volte anche dopo una singola dose di levofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Nel caso in cui il paziente sviluppi queste reazioni, levofloxacina deve essere sospesa e devono essere istituite misure appropriate. Si raccomanda cautela quando levofloxacina deve essere utilizzata in pazienti psicotici o in pazienti con un'anamnesi di malattie psichiatriche.

### **Reazioni psicotiche**

Nei pazienti che assumono chinoloni, inclusa la levofloxacina, sono state segnalate reazioni psicotiche. 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 cautela nel caso in cui si debba utilizzare levofloxacina nei pazienti psicotici o nei pazienti con precedenti di malattia psichiatrica.

### **Prolungamento dell'intervallo QT**

Si deve 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 non compensati (ad esempio ipopotassiemia, ipomagnesiemia).
- pazienti anziani.
- patologie cardiache (es. insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia)

(Vedere paragrafi 4.2 Dosaggio nei pazienti anziani, 4.5, 4.8 e 4.9).

### **Neuropatia periferica**

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

### **Oppiacei**

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

### **Patologie epatobiliari**

Con levofloxacin sono stati descritti casi di necrosi epatica con eventuale insufficienza epatica potenzialmente letale, soprattutto in pazienti con gravi malattie preesistenti, ad esempio sepsi (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati di interrompere il trattamento e di contattare il loro medico nel caso in cui si sviluppino segni e sintomi di sofferenza epatica, quali anoressia, ittero, urine scure, prurito o addome sensibile alla palpazione.

### **Contenuto di sodio**

Questo medicinale contiene 354 mg (15,4 mmol) di sodio per ogni 100 ml di soluzione (3,54 g/l). **Questo deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che seguono una dieta iposodica.**

### ***Esacerbazione della miastenia grave***

Levofloxacin deve essere usata con cautela nei pazienti con anamnesi di miastenia grave. Levofloxacin può esacerbare i sintomi della miastenia grave, una condizione che a sua volta può determinare l'insorgenza di una debolezza potenzialmente fatale dei muscoli respiratori. In presenza di qualsiasi segno di difficoltà respiratorie devono essere adottate contromisure adeguate (vedere paragrafo 4.8).

### **Superinfezione**

Come per altri antibiotici, l'uso della Levofloxacin, specie se prolungato, può indurre la proliferazione di microorganismi non sensibili. E' quindi essenziale eseguire ripetute valutazioni delle condizioni del paziente. Qualora si manifesti una superinfezione durante la terapia, devono essere intraprese appropriate misure.

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

### **Effetti di altri prodotti medicinali su Levofloxacin soluzione per infusione**

#### **Teofillina, fenbufene o farmaci antinfiammatori non steroidei simili**

Nel corso di uno studio clinico non sono state rilevate interazioni farmacocinetiche tra levofloxacin e teofillina. Tuttavia, quando i chinoloni vengono somministrati in concomitanza con teofillina, farmaci antinfiammatori non-steroidi o altri agenti che riducono la soglia degli attacchi, potrebbe verificarsi una marcata riduzione della soglia degli attacchi cerebrali.

Le concentrazioni di levofloxacin sono state più elevate di circa il 13% in presenza di fenbufene rispetto a quando il medicinale veniva somministrato da solo.

#### **Probenecid e cimetidina**

Probenecid e cimetidina hanno avuto un effetto statisticamente significativo sull'eliminazione di levofloxacin. La clearance renale di levofloxacin è stata ridotta da cimetidina (24%) e da probenecid (34%). Questo è dovuto al fatto che entrambi i prodotti medicinali sono in grado di

bloccare la secrezione tubulare renale di levofloxacin. Tuttavia, ai dosaggi testati nel corso dello studio, è improbabile che le differenze cinetiche statisticamente significative rivestano una rilevanza clinica.

Si raccomanda cautela quando levofloxacin viene somministrata in concomitanza con farmaci che influenzano la secrezione tubulare renale, come probenecid e cimetidina, in particolare nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

#### **Altre informazioni rilevanti**

Studi di farmacologia clinica hanno dimostrato che la farmacocinetica della levofloxacin non risulta modificata in modo clinicamente rilevante quando la levofloxacin viene somministrata in concomitanza con i seguenti medicinali: carbonato di calcio, digossina, glibenclamide, ranitidina

#### **Effetti di Levofloxacin soluzione per infusione su altri prodotti medicinali**

##### **Ciclosporina**

Quando è stata somministrata in concomitanza con levofloxacin l'emivita di ciclosporina è aumentata del 33%.

##### **Antagonisti della vitamina K**

Nei pazienti trattati con levofloxacin in combinazione con un antagonista della vitamina K (per esempio warfarina) è stato riportato un aumento dei valori dei parametri di coagulazione (PT/INR) e/o di sanguinamento, che può essere grave. Pertanto nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K devono essere monitorati i parametri di coagulazione.

##### **Farmaci noti per prolungare l'intervallo QT**

Levofloxacin, come altri fluorochinoloni, deve essere usata con cautela nei pazienti in trattamento con farmaci noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici– vedere paragrafo 4.4, *Prolungamento dell'intervallo QT*).

#### **Altre informazioni rilevanti**

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

## **4.6 Gravidanza e allattamento**

### **Gravidanza**

Gli studi riproduttivi condotti sugli animali non hanno evidenziato alcun problema specifico. Tuttavia, in assenza di dati nell'uomo e a causa del rischio emerso in fase sperimentale di danni provocati dai fluorochinoloni alle cartilagini atte a sostenere il peso negli organismi in crescita, levofloxacin non deve essere utilizzata dalle donne in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

### **Allattamento**

In assenza di dati nell'uomo e a causa del rischio emerso in fase sperimentale di danni provocati dai fluorochinoloni alle cartilagini atte a sostenere il peso degli organismi in crescita, levofloxacin non deve essere usato dalle donne che allattano al seno (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

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

Alcuni effetti indesiderati (per esempio capogiri/*vertigini*, sonnolenza, disturbi visivi) possono compromettere le capacità di concentrazione e di reazione del paziente e costituire pertanto un

fattore di rischio nelle situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (*per esempio la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari*).

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti informazioni derivano da dati provenienti da studi clinici condotti su oltre 8300 pazienti e da un'estesa esperienza post-marketing.

##### Le frequenze vengono definite sulla base della seguente convenzione

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità.

<u>Classificazione per sistemi e organi</u>	<u>Comune</u> (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	<u>Non comune</u> (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	<u>Raro</u> (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$ )	<u>Molto raro</u> ( $< 1/10.000$ )	<u>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</u>
<u>Infezioni e infestazioni</u>		<u>Infezione fungina</u> <u>Resistenza al patogeno</u>			
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>		<u>Leucopenia</u> <u>Eosinofilia</u>	<u>Trombocitopenia</u> <u>Neutropenia</u>	<u>Agranulocitosi</u>	<u>Pancitopenia</u> <u>Anemia emolitica</u>
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>			<u>Angioedema</u> <u>Ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)</u>	<u>Shock anafilattoide<sup>a</sup></u> (vedere paragrafo 4.4)	<u>Shock anafilattico<sup>a</sup></u>
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>		<u>Anoressia</u>	<u>Ipoglicemia, in particolare nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4)</u>		<u>Iperglicemia (vedere paragrafo 4.4)</u>
<u>Disturbi psichiatrici</u>	<u>Insomnia</u>	<u>Ansia Stato confusionale</u> <u>Nervosismo</u>	<u>Reazioni psicotiche (con, per esempio, allucinazioni, paranoia)</u> <u>Depressione</u> <u>Agitazione</u> <u>Sogni anomali</u> <u>Incubi</u>	<u>Disturbi psicotici con comportamento autolesionista, compresi ideazioni suicide e tentativi di suicidio (vedere paragrafo 4.4)</u>	
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	<u>Cefalea</u> <u>Capogiri</u>	<u>Sonnolenza</u> <u>Tremori</u> <u>Disgeusia</u>	<u>Convulsioni (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)</u> <u>Parestesia</u>	<u>Ipoestesia</u> <u>Parosmia, compresa anosmia</u> <u>Ageusia</u>	<u>Neuropatia periferica sensoriale (vedere paragrafo 4.4)</u> <u>Neuropatia periferica sensomotora (vedere paragrafo 4.4)</u> <u>Sincope</u>
<u>Patologie dell'occhio</u>			<u>Disturbi visivi, come offuscamento della vista</u>		<u>Perdita transitoria della vista</u>
<u>Patologie dell'orecchio e del labirinto</u>		<u>Vertigini</u>	<u>Tinnito</u>	<u>Perdita dell'udito</u> <u>Compromissione dell'udito</u>	-



<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune (da ≥ 1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (da ≥ 1/1000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raro (da ≥ 1/10.000 a &lt;1/1000)</b>	<b>Molto raro (&lt;1/10.000)</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
<b>Patologie cardiache</b>			Tachicardia		Aritmia ventricolare e torsades de pointes (segnalate in prevalenza nei pazienti con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT), prolungamento dell'intervallo QT, evidenziato da elettrocardiogramma (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)
<b>Patologie vascolari</b>	Flebite		Ipotensione		
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Dispnea	Broncospasma	Polmonite allergica	
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea Vomito Nausea	Dolore addominale Dispepsia Flatulenza Costipazione	Diarrea emorragica, che in casi molto rari può essere indicative di enterocolite, compresa colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4)		Pancreatite
<b>Patologie epatobiliari</b>	Aumento degli enzimi epatici (ALT/AST, fosfatasi alcalina, GGT)	Aumento della bilirubina plasmatica		Epatite	Ittero e grave danno epatico, compresi casi con insufficienza epatica acuta, in prevalenza nei pazienti con gravi patologie basali (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo<sup>b</sup></b>		Rash Prurito Orticaria Iperidrosi		Reazione di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Necrolisi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson Eritema multiforme Stomatite
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Artralgia Mialgia	Disturbi tendinei (vedere paragrafi 4.3 e 4.4), compresa tendinite (per esempio del tendine di Achille) Debolezza muscolare, che può rivestire particolare importanza nei pazienti con miastenia grave	Rottura del tendine (per esempio del tendine di Achille - vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Questo effetto indesiderato può insorgere entro 48 ore dall'inizio del trattamento e può essere bilaterale	Rabdomiolisi Rottura del muscolo Artrite

<u>Classificazione per sistemi e organi</u>	<u>Comune (da ≥ 1/100 a &lt;1/10)</u>	<u>Non comune (da ≥ 1/1000 a &lt;1/100)</u>	<u>Raro (da ≥ 1/10.000 a &lt;1/1000)</u>	<u>Molto raro (&lt;1/10.000)</u>	<u>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</u>
			(vedere paragrafo 4.4)		
<u>Patologie renali e urinarie</u>		<u>Aumento della creatinina sierica</u>	<u>Insufficienza renale acuta (per esempio dovuta a nefrite interstiziale)</u>		
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	<u>Reazione nel sito di infusione (dolore, arrossamento)</u>	<u>Astenia</u>	<u>Piressia</u>		<u>Dolore (compreso dolore alla schiena, al torace e alle estremità)</u>

<sup>a</sup> Le reazioni anafilattiche e anafilattoidi possono a volte insorgere anche dopo la prima dose.

<sup>b</sup> Le reazioni muco-cutanee possono a volte insorgere anche dopo la prima dose.

Altri effetti indesiderati che sono stati associati alla somministrazione di fluorochinoloni comprendono:

- sintomi extrapiramidali, discinesia
- vasculite leucocitoclastica
- attacchi di porfiria nei pazienti affetti da porfiria.

## 4.9 Sovradosaggio

Secondo studi di tossicità condotti sugli animali o studi clinici farmacologici effettuati con dosi sovra-terapeutiche, i segni più importanti che si possono prevedere in seguito a un sovradosaggio di Levofloxacin Sandoz GmbH soluzione per infusione sono relativi al sistema nervoso centrale, come confusione, capogiri, compromissione dello stato di coscienza e attacchi convulsivi, prolungamento dell'intervallo QT. Nel corso dell'esperienza post-marketing sono stati osservati effetti a carico del SNC, compresi stato confusionale, convulsioni, allucinazioni e tremore.

In caso di sovradosaggio deve essere istituito un trattamento sintomatico. A causa di un possibile prolungamento dell'intervallo QT è inoltre necessario effettuare un controllo elettrocardiografico. Le emodialisi, comprese dialisi peritoneale e CAPD, non sono efficaci nel rimuovere levofloxacin dall'organismo. Non esiste alcun antidoto specifico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

#### **Proprietà generali**

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici chinolonici, fluorochinoloni.

Codice ATC: J01MA12

Levofloxacin è un antibatterico sintetico appartenente alla classe dei fluorochinoloni ed è l'enantiomero S(-) del racemo di ofloxacin.

#### Modalità di azione

Nella sua veste di agente antibatterico fluorochinolonico, levofloxacin agisce sul complesso DNA-DNA-girasi e sulla topoisomerasi IV.

### Rapporto PK/PD

Il grado di attività battericida di levofloxacin dipende dal rapporto tra la concentrazione massima nel siero ( $C_{max}$ ) o l'area sotto la curva (AUC) e la minima concentrazione inibente (MIC).

### Meccanismo di resistenza

Il principale meccanismo di resistenza è dovuto a una mutazione Gyr-A. *In vitro* si verifica una resistenza crociata tra levofloxacin e altri fluorochinoloni. A causa della meccanismo d'azione, in genere non si verifica resistenza crociata tra levofloxacin e altre classi di agenti antibatterici.

### **Breakpoint**

La tabella seguente presenta i breakpoint MIC (adatti all'effettuazione dei test MIC [mg/l] raccomandati da EUCAST per levofloxacin, i quali dividono gli organismi sensibili da quelli mediamente sensibili e questi ultimi da quelli resistenti.

Breakpoint clinici MIC per levofloxacin raccomandati da EUCAST (2006-06-20):

Patogeno	Sensibile	Resistente
Enterobacteriaceae	$\leq 1$ mg/l	$> 2$ mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.		
<i>Acinetobacter</i> spp.		
<i>Staphylococcus</i> spp.		
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>		
Breakpoint non relativi alla specie <sup>3</sup>		
<i>S. pneumoniae</i> <sup>1</sup>	$\leq 2$ mg/l	$> 2$ mg/l
<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <sup>2</sup>	$\leq 1$ mg/l	$> 1$ mg/l

<sup>1</sup> *Streptococcus pneumoniae* di tipo selvatico  
*S. pneumoniae* non sono considerati sensibili a ciprofloxacin od ofloxacin e sono quindi classificati come intermedi. Per ofloxacin il breakpoint I/R è stato aumentato da 1,0 a 4,0 mg/l e per levofloxacin il breakpoint S/I è stato aumentato da 1,0 a 2,0 per evitare di dividere la distribuzione del tipo MIC selvatico.

I breakpoint per levofloxacin sono relativi a una terapia con dosaggi elevati.

<sup>2</sup> I ceppi con valori MIC superiori ai breakpoint S/I sono molto rari o non sono stati ancora segnalati. I test di identificazione e di sensibilità antimicrobica su ciascuno di questi isolati devono essere ripetuti e se il risultato è confermato gli isolati devono essere inviati a un laboratorio di riferimento. Fino a quando non vi sia la prova di una risposta clinica per gli isolati confermati con MIC superiore all'attuale breakpoint di

resistenza (in corsivo), essi devono essere segnalati come resistenti.

*Haemophilus/Moraxella* – In *H. influenzae* possono verificarsi bassi livelli di resistenza ai fluorochinoloni (MIC di ciprofloxacina 0,125-0,5 mg/l). Non vi è alcuna prova del fatto che un basso livello di resistenza rivesta importanza clinica nelle infezioni del tratto respiratorio dovute a *H. influenzae*.

<sup>3</sup> I breakpoint non relativi alla specie sono stati determinati in prevalenza sulla base di dati farmacocinetici/farmacodinamici e sono indipendenti dalle distribuzioni MIC delle specie specifiche. Devono essere utilizzati solo per le specie non menzionate nella tabella o nelle note.

### ***Spettro antibatterico***

Per le specie selezionate la prevalenza di resistenza può variare dal punto di vista sia geografico sia temporale, pertanto è auspicabile ottenere informazioni locali sulla resistenza, particolarmente quando devono essere trattate infezioni gravi.

Se necessario, quando la prevalenza locale della resistenza è tale che l'utilità dell'agente, almeno in alcuni tipi di infezione, è discutibile, deve essere chiesto il parere di esperti.

### **Specie comunemente sensibili**

**Batteri aerobici Gram-positivi**

*Staphylococcus aureus*\* (1)

Coagulasi negativo sensibile alla meticillina

*Staphylococcus* spp., compreso *Staphylococcus saprophyticus*

Streptococchi

**Batteri aerobici Gram-negativi**

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae* \*

*Haemophilus para-influenzae* \*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae* \*

*Legionella pneumophila* \*

*Moraxella catarrhalis* \*

*Pasteurella multocida*

*Proteus vulgaris*

*Providencia rettgeri*

**Batteri anaerobici**

*Clostridium perfringens*

*Fusobacterium*

*Prevotella*<sup>s</sup>

*Propionibacterium*

**Altri**

*Chlamydia trachomatis*

*Chlamydophila pneumoniae* \*

*Chlamydophila psittaci*

*Mycoplasma hominis*

*Mycoplasma pneumoniae* \*

*Ureaplasma urealyticum*

**Specie per le quali la resistenza acquisita potrebbe costituire un problema**

<p><b>Batteri aerobici Gram-positivi</b> <i>Enterococcus faecalis</i>*</p> <p><b>Batteri aerobici Gram-negativi</b> <i>Acinetobacter baumannii</i>* <i>Citrobacter freundii</i>* <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter agglomerans</i> <i>Enterobacter cloacae</i>* <i>Escherichia coli</i>* <i>Morganella morganii</i>* <i>Proteus mirabilis</i>* <i>Providencia stuartii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>* <i>Serratia marcescens</i>*</p> <p><b>Batteri anaerobici</b> <i>Peptostreptococcus</i></p>
<p><b>Organismi inerentemente resistenti</b></p> <p><b>Batteri aerobici Gram-positivi</b> <i>Enterococcus faecium</i></p> <p><b>Batteri aerobici Gram-negativi</b> <i>Burkholderia cepacia</i></p> <p><b>Batteri anaerobici</b> <i>Bacteroides</i> <i>Clostridium difficile</i></p>
<p>* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.  <sup>s</sup> Sensibilità naturale intermedia.  (1) Nei casi di <i>S. aureus</i> resistente alla meticillina esiste un elevato tasso di co-resistenza ai fluorochinoloni.</p>

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### **Distribuzione**

Circa il 30-40% di levofloxacina si lega alle proteine sieriche. Dosaggi multipli di levofloxacina 500 mg una volta al giorno hanno dimostrato un accumulo trascurabile. In seguito a dosaggi di 500 mg due volte al giorno si verifica un modesto ma prevedibile accumulo di levofloxacina. Lo *steady state* viene raggiunto entro 3 giorni.

### **Penetrazione nei tessuti e nei fluidi dell'organismo**

*Penetrazione nella mucosa bronchiale e nei liquidi degli epitelii di rivestimento (ELF)*

In seguito alla somministrazione di 500 mg per via orale le concentrazioni massime di levofloxacina nella mucosa bronchiale e nei liquidi degli epitelii di rivestimento sono state rispettivamente pari a 8,3 µg/g e 10,8 µg/ml e sono state raggiunte circa un'ora dopo la somministrazione.

### *Penetrazione nel tessuto polmonare*

In seguito alla somministrazione di 500 mg per via orale nel tessuto polmonare le concentrazioni massime di levofloxacin sono state pari a circa 11,3 µg/g e sono state raggiunte tra 4 e 6 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni nel tessuto polmonare superano in modo significativo quelle plasmatiche.

### *Penetrazione nel liquido delle bolle*

Dopo 3 giorni di trattamento con 500 mg una o due volte al giorno, in seguito alla somministrazione le concentrazioni massime di levofloxacin nel liquido delle bolle (rispettivamente pari a circa 4,0 e 6,7 µg/ml) vengono raggiunte in 2-4 ore.

### *Penetrazione nel liquido cerebro-spinale*

Levofloxacin presenta una scarsa penetrazione nel liquido cerebro-spinale.

### *Penetrazione nel tessuto prostatico*

In seguito alla somministrazione orale di 500 mg di levofloxacin una volta al giorno per tre giorni, le concentrazioni medie nel tessuto prostatico sono state pari a 8,7 µg/g, 8,2 µg/g e 2 µg/g, rispettivamente dopo 2, 6 e 24 ore; il rapporto medio concentrazione prostatica/plasmatica è stato pari a 1,84.

### *Concentrazione nelle urine*

8-12 ore dopo la somministrazione di una singola dose orale di levofloxacin 150, 300 o 500 mg le concentrazioni medie nelle urine sono state rispettivamente pari a 44 mg/l, 91 mg/l e 200 mg/l.

### **Metabolismo**

Levofloxacin viene metabolizzata in piccola parte nei metaboliti desmetil-levofloxacin e levofloxacin N-ossido. Questi metaboliti rappresentano meno del 5% della dose escreta nelle urine. Levofloxacin è stabile dal punto di vista stereochimico e non è soggetta a inversione chirale.

### **Eliminazione**

In seguito a somministrazione endovenosa, levofloxacin viene eliminata dal plasma in modo relativamente lento ( $t_{1/2}$ : 6-8 ore). L'escrezione avviene in prevalenza per via renale (>85% della dose somministrata).

Il fatto che non esistano sostanziali differenze farmacocinetiche tra somministrazione orale o endovenosa suggerisce che le vie di somministrazione possano essere intercambiabili.

### **Pazienti con insufficienza renale**

La farmacocinetica di levofloxacin è influenzata dall'insufficienza renale. Con la diminuzione della funzionalità renale diminuiscono anche l'eliminazione renale e la clearance, mentre aumentano le emivite di eliminazione, come indicato 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 esistono differenze significative nella farmacocinetica di levofloxacinina tra giovani e anziani, a eccezione di quelle relative alle differenze nella clearance della creatinina.

### ***Differenze per generi***

Analisi separate effettuate su pazienti maschi e femmine hanno mostrato nella farmacocinetica di levofloxacinina differenze relative al genere da piccole a marginali. La rilevanza clinica di queste differenze non è stata stabilita.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### ***Tossicità acuta***

I valori di dose letale media (DL<sub>50</sub>) ottenuti nel topo e nel ratto dopo somministrazione endovenosa di levofloxacinina sono risultati compresi tra 250 e 400 mg/kg; nel cane il valore DL<sub>50</sub> è stato pari a circa 200 mg/kg, con il decesso di uno dei due animali che avevano ricevuto tale dose.

### ***Tossicità a dosaggi ripetuti***

Sono stati condotti studi con somministrazione per via endovenosa della durata di un mese nel ratto (20, 60, 180 mg/kg/die) e 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 – *livello al quale non si osservano effetti avversi*) è stato calcolato pari a 20 e 30 mg/kg/die, rispettivamente negli studi di un mese e di 3 mesi.

In entrambi gli studi a dosi di 20 mg/die e superiori sono stati osservati depositi cristallini nelle urine. Dosaggi elevati (180 mg/kg/die somministrati per la durata di un mese o 30 mg/kg/die e oltre somministrati per la durata di 3 mesi) hanno provocato una lieve diminuzione del consumo di cibo e dell'aumento del peso corporeo. Gli esami ematologici hanno mostrato una riduzione degli eritrociti e un incremento dei leucociti e dei reticolociti alla fine del primo mese di trattamento, ma non dopo 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***

Nel ratto levofloxacinina non ha manifestato alcun effetto sulla fertilità o sulle prestazioni riproduttive a dosi orali fino a 360 mg/kg/die o a dosi endovenose fino a 100 mg/kg/die.

Nel ratto levofloxacinina non è stata teratogena a dosi orali fino a 810 mg/kg/die o a dosi endovenose fino a 160 mg/kg/die. Non sono stati osservati effetti teratogeni nel coniglio trattato per via orale a dosi fino a 50 mg/kg/die o per via endovenosa a dosi fino a 25 mg/kg/die.

Levofloxacinina non ha avuto effetti sulla fertilità e il suo unico effetto sui feti è stato un ritardo della maturazione dovuto alla tossicità materna.

### ***Genotossicità***

Levofloxacinina non ha indotto mutazioni genetiche nelle cellule batteriche o di mammiferi, ma *in vitro* ha indotto aberrazioni cromosomiche nelle cellule polmonari del criceto cinese a dosi pari o superiori a 100 µg/ml, in assenza di attivazione metabolica. I test *in vivo* (micronucleo, scambio dei cromatidi fratelli, sintesi non programmata del DNA, test dei letali dominanti) non evidenziano alcun potenziale genotossico.

### ***Fototossicità***



Alcuni studi sul topo, condotti dopo somministrazione sia endovenosa sia orale, hanno dimostrato che levofloxacin presenta un'attività fototossica solo a dosi molto elevate. Levofloxacin non ha mostrato alcuna potenziale attività genotossica in un'analisi di fotomutagenesi e in un'analisi di fotocarcinogenesi ha ridotto lo sviluppo dei tumori.

### ***Potenziale carcinogenico***

Nel corso di uno studio di due anni sul ratto trattato con somministrazione dietetica (0, 10, 30 e 100 mg/kg/die) non è stata osservata alcuna indicazione di una potenziale carcinogenicità.

### ***Tossicità per la cartilagine***

Come altri fluorochinolonici, levofloxacin ha mostrato alcuni effetti sulla cartilagine del ratto e del cane (formazione di vesciche e cavità), soprattutto nell'animale giovane.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cloruro di sodio  
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)  
Acqua per iniezioni

### **6.2 Incompatibilità**

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

I seguenti principi attivi o soluzioni per la ricostituzione/diluizione non devono essere somministrati contemporaneamente:

- eparine o soluzioni alcaline (per esempio carbonato acido di sodio), a causa di incompatibilità fisiche.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

#### *Validità in uso*

Dopo la rimozione della confezione esterna (scatola in cartone), la validità è pari a 3 giorni (in condizioni di luce artificiale).

Dopo la prima apertura

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 3 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente.

Non è necessario proteggere la soluzione dalla luce durante l'infusione.

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

Conservare a temperatura inferiore ai 25°C.

Conservare i flaconcini nella confezione originale, allo scopo proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito/diluito vedere paragrafo 6.3.

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

Flaconcino di vetro chiaro (tipo I) da 50 ml contenente 50 ml di soluzione per infusione, chiuso con uno *stopper* in gomma (clorobutile) e con un tappo in alluminio dotato di sigillo *flip-off* in polipropilene.

Dimensione delle confezioni: 1, 5, 10 e 20 flaconi.

Flaconcino di vetro chiaro (tipo I) da 100 ml contenente 100 ml di soluzione per infusione, chiuso con uno *stopper* in gomma (clorobutile) e con un tappo in alluminio dotato di sigillo *flip-off* in polipropilene.

Dimensione delle confezioni: 1, 5, 10 e 20 flaconi.

Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo prodotto è inteso esclusivamente per uso singolo.

Levofloxacin soluzione per infusione deve essere utilizzata immediatamente.

Prima della somministrazione la soluzione deve essere ispezionata visivamente per la presenza di particelle e di scolorimento e deve essere utilizzata solo una soluzione chiara e incolore oppure chiara e di colore da giallo-verdognolo a giallo.

### *Miscelazione con altre soluzioni per infusione*

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

Cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione per infusione
Glucosio 50 mg/ml (5%) per iniezione
Soluzione di Ringer, glucosio 25 mg/ml (2,5%)
Combinazione di soluzioni per nutrizione parenterale (aminoacidi, carboidrati, elettroliti)

Per le incompatibilità vedere paragrafo 6.2.

Ispezionare il flaconcino prima dell'uso: il prodotto medicinale deve essere utilizzato solo se la soluzione è chiara e incolore, oppure chiara e di colore da giallo a giallo-verdognolo e priva di particelle in sospensione.

L'eventuale soluzione non utilizzata deve essere eliminata immediatamente dopo l'uso iniziale.

Il prodotto inutilizzato e/o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

Se levofloxacin viene somministrata attraverso la stessa linea di infusione utilizzata anche per altri medicinali, è importante che questa linea di infusione sia adeguatamente lavata (per esempio con cloruro di sodio allo 0,9%) tra la somministrazione di levofloxacin e di altri prodotti medicinali per i quali è stata dimostrata incompatibilità con levofloxacin o per i quali la compatibilità con levofloxacin non è stata stabilita.

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

Sandoz GmbH – Biochemiestrasse, 10 – 6250 Kundl (Austria)

### Rappresentante per l'Italia:

Sandoz Spa – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

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

**AIC n.040277016/M**

**“5 mg/ml soluzione per infusione” 1 flaconcino in vetro da 50 ml**

**AIC n.040277028/M**

**“5 mg/ml soluzione per infusione” 5 flaconcini in vetro da 50 ml**

**AIC n.040277030/M**

**“5 mg/ml soluzione per infusione” 10 flaconcini in vetro da 50 ml**

**AIC n.040277042/M**

**“5 mg/ml soluzione per infusione” 20 flaconcini in vetro da 50 ml**

**AIC n.040277055/M**

**“5 mg/ml soluzione per infusione” 1 flaconcino in vetro da 100 ml**

**AIC n.040277067/M**

**“5 mg/ml soluzione per infusione” 5 flaconcini in vetro da 100 ml**

**AIC n.040277079/M**

**“5 mg/ml soluzione per infusione” 10 flaconcini in vetro da 100 ml**

**AIC n.040277081/M**

**“5 mg/ml soluzione per infusione” 20 flaconcini in vetro da 100 ml**

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

**Maggio 2011**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**Maggio 2011**