

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levofloxacin Mylan 500 mg/100 ml soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di soluzione per infusione contengono 500 mg di levofloxacin come levofloxacin emiidrata

Eccipienti con effetti noti:

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 giallo-verde chiaro, con un pH compreso fra 4.3 e 5.3 e un'osmolalit  fra 280 e 320 mOsm/Kg.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Negli adulti Levofloxacin Mylan   indicata nel trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

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

Per le infezioni sopra menzionate Levofloxacin Mylan deve essere usato solo quando   considerato inappropriato l'uso di altri agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni.

- Pielonefriti acute e infezioni complicate delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4)
- Prostatite batterica cronica
- Inalazione di antrace: profilassi dopo l'esposizione e trattamento curativo (vedere paragrafo 4.4).

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Levofloxacin Mylan viene somministrato una o due volte al giorno per infusione endovenosa lenta. Il dosaggio dipende dal tipo, dalla gravit  dell'infezione e dalla sensibilit  del patogeno ritenuto causa dell'infezione.

Dopo alcuni giorni di terapia   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, pu  essere utilizzato lo stesso dosaggio.

#### Posologia

Sono raccomandate le seguenti dosi di Levofloxacin Mylan:

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

<b>Indicazioni</b>	<b>Dosi giornaliere (in relazione alla gravit�)</b>	<b>Durata totale del trattamento<sup>1</sup> (in relazione alla gravit�)</b>
Polmoniti acquisite in comunit�	500 mg una o due volte al giorno	7 - 14 giorni
Pielonefriti acute	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 $\leq 50$ ml/min)*

	Dosi		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
<b>Clearance della Creatinina</b>	prima dose: 250 mg	prima dose: 500 mg	prima dose: 500 mg
50 - 20 ml/min	dosi successive: 125 mg/24 h	dosi successive: 250 mg/24 h	dosi successive: 250 mg/12 h
19-10 ml/min	dosi successive: 125 mg/48 h	dosi successive: 125 mg/24 h	dosi successive: 125 mg/12 h
< 10 ml/min (includere emodialisi e dialisi peritoneale ambulatoriale continua) <sup>1</sup>	dosi successive: 125 mg/48 h	dosi successive: 125 mg/24 h	dosi successive: 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 levofloxacina non viene metabolizzata in quantità rilevanti dal fegato e viene escreta principalmente per via renale.

##### *Anziani*

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

##### *Popolazione pediatrica*

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

##### Modo di somministrazione

Levofloxacina Mylan deve essere somministrato solo mediante infusione endovenosa lenta, una o due volte al giorno. Il tempo di infusione non deve durare meno di 60 minuti per la soluzione per infusione di Levofloxacina Mylan 500 mg (vedere paragrafo 4.4).

Per le incompatibilità vedere il paragrafo 6.2 e per le compatibilità con altre soluzioni per infusione vedere il paragrafo 6.6.

#### **4.3 Controindicazioni**

Levofloxacina non deve essere somministrata:

- a pazienti che abbiano manifestato ipersensibilità a levofloxacina 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 chinolonici,
- 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

L'uso di levofloxacina deve essere evitato nei pazienti che in passato hanno manifestato reazioni avverse gravi durante l'uso di medicinali contenenti chinoloni o fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento di questi pazienti con levofloxacina deve essere iniziato soltanto in assenza di opzioni terapeutiche alternative e dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere anche paragrafo 4.3).

Studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta dopo l'assunzione di fluorochinoloni, specialmente nella popolazione anziana.

Pertanto, i fluorochinoloni devono essere utilizzati unicamente dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche per i pazienti con un'anamnesi familiare positiva per casi di aneurisma, o per i pazienti a cui è stato diagnosticato in precedenza un aneurisma aortico e/o una dissezione dell'aorta, oppure in presenza di altri fattori di rischio o condizioni che predispongono all'aneurisma e alla dissezione dell'aorta (ad esempio sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos vascolare, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, sindrome di Behcet, ipertensione, aterosclerosi nota).

In caso di dolori improvvisi all'addome, al torace o alla schiena, i pazienti devono essere avvisati della necessità di consultare immediatamente un medico al pronto soccorso.

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

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

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

#### *Tempo di infusione*

Deve essere rispettata la raccomandazione relativa al tempo di infusione che non deve durare meno 60 minuti per la soluzione per infusione di Levofloxacina Mylan 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 15,4 mmol (354 mg) per dose da 100 ml. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

#### *Reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate, disabilitanti e potenzialmente irreversibili*

Casi molto rari di reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (muscoloscheletrico,

nervoso, psichiatrico e sensorio) sono stati segnalati in pazienti che ricevevano chinoloni e fluorochinoloni, indipendentemente dall'età e da fattori di rischio preesistenti. La somministrazione di levofloxacin deve essere interrotta immediatamente ai primi segni o sintomi di qualsiasi reazione avversa grave e i pazienti devono essere avvisati di consultare il medico prescrittore.

#### *Tendinite e rottura del tendine*

Tendinite e rottura di tendine (in particolare, ma non solo, del tendine d'Achille), a volte bilaterale, possono verificarsi entro 48 ore dall'inizio della terapia con chinoloni e fluorochinoloni e sono state riportate verificarsi fino a diversi mesi dopo la fine del trattamento. Il rischio di tendinite e di rotture tendinee è aumentato nei pazienti anziani, nei pazienti con compromissione renale, nei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi, nei pazienti che ricevono dosi giornaliere di 1000 mg di levofloxacin e in quelli che utilizzano corticosteroidi. Pertanto, l'uso concomitante di corticosteroidi deve essere evitato. 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 levofloxacin.

Ai primi segni di tendinite (per es. gonfiore con dolore, infiammazione), il trattamento con levofloxacin deve essere interrotto e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. L'arto o gli arti affetti devono essere adeguatamente trattati (per es. immobilizzazione). I corticosteroidi non devono essere usati in presenza di segni di tendinopatia.

#### *Malattia da Clostridium difficile*

Se si manifesta una diarrea, in particolare se grave, persistente e/o con sanguinamento, durante o dopo la terapia con levofloxacin (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 pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.8). È pertanto importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che sviluppano diarrea grave durante o dopo il trattamento con levofloxacin. In caso di CDAD sospetta o confermata, deve essere interrotta immediatamente la terapia con levofloxacin 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. Levofloxacin 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 levofloxacin 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 levofloxacin in questo tipo di pazienti, deve essere monitorato il potenziale verificarsi di emolisi.

#### *Pazienti con compromissione renale*

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

#### *Reazioni di ipersensibilità*

Levofloxacin 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 avverse cutanee gravi*

Con levofloxacin sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCARs) che includono necrosi epidermica tossica (TEN: nota anche come sindrome di Lyell), sindrome di Steven Johnson (SJS) e reazione

da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che possono essere pericolose per la vita o fatali (vedere paragrafo 4.8). Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere avvisati dei segni e dei sintomi di SCAR e devono essere attentamente monitorati. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, levofloxacina deve essere interrotta immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Se il paziente con l'uso di levofloxacina ha sviluppato una SCAR come SJS, TEN o DRESS, il trattamento con levofloxacina nel paziente non deve essere ripreso in qualsiasi momento.

#### *Disglicemia*

Come accade con tutti i chinoloni, sono stati segnalati disturbi della glicemia, inclusa sia ipoglicemia che iperglicemia (vedere paragrafo 4.8), 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.

#### *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) durante il trattamento e per 48 ore dopo la fine del trattamento al fine di evitare l'insorgenza di fotosensibilizzazione.

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

A causa di un possibile incremento dei valori dei test di coagulazione (PT/INR) e/o dei sanguinamenti in pazienti trattati con levofloxacina in associazione con un antagonista della vitamina K (es. warfarin), i test di coagulazione devono essere monitorati quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5).

#### *Reazioni psicotiche*

Nei pazienti che assumono chinoloni, inclusa levofloxacina, sono state segnalate reazioni psicotiche. Queste, in casi molto rari, sono progredite a pensieri suicidi e comportamenti autolesivi, talvolta dopo soltanto una singola dose di levofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Nel caso in cui il paziente sviluppi queste reazioni, si deve interrompere levofloxacina e si devono istituire misure appropriate. Si raccomanda attenzione nel caso in cui si debba utilizzare levofloxacina nei pazienti psicotici o nei pazienti con precedenti di malattia psichiatrica.

#### *Prolungamento dell'intervallo QT*

I fluorochinoloni, inclusa levofloxacina, 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). I pazienti anziani e le donne potrebbero essere più sensibili ai medicinali che prolungano l'intervallo QTc. Pertanto si deve esercitare cautela quando si usano fluorochinoloni, inclusa levofloxacina, in queste popolazioni (vedere paragrafi 4.2 Anziani, 4.5, 4.8 e 4.9).

#### *Neuropatia periferica*

Casi di polineuropatia sensitiva o sensitivo-motoria con conseguente parestesia, ipoestesia, disestesia o debolezza sono stati segnalati in pazienti che assumono chinoloni e fluorochinoloni. I pazienti in trattamento con levofloxacina, devono essere avvisati di informare il medico prima di proseguire il trattamento qualora si manifestino sintomi di neuropatia quali dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento o debolezza, in modo da evitare l'insorgenza di una condizione potenzialmente irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

#### *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 offuscata o si verifica un qualsiasi effetto sugli occhi, si deve consultare immediatamente un oculista (vedere paragrafi 4.7 e 4.8).

#### *Superinfezione*

L'uso di levofloxacina, specie se prolungato, può 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 falsopositivi. 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 Levofloxacina Mylan

##### *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.

##### *Probenecid 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 Levofloxacina Mylan 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

Levofloxacina Mylan 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

Levofloxacina 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 levofloxacina (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 (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ),

non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ),

raro (da  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10000$ ),

non noto (non valutabile in base ai dati disponibili).

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

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Non noto
--------------------------------------	--------	------------	------	----------

Infezioni ed infestazioni		Infezione micotica inclusa infezione da Candida Patogeni resistenti		
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia Eosinofilia	Trombocitopenia Neutropenia	Pancitopenia Agranulocitosi Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario			Angioedema Ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Shock anafilattico <sup>a</sup> Shock anafilattoide <sup>a</sup> (vedere paragrafo 4.4)
Patologie endocrine			Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Ipoglicemia particolarmente nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4)	Iperglicemia Coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici*	Insonnia	Ansia Stato confusionale Nervosismo	Reazioni psicotiche (con ad es. allucinazioni, paranoia)  Depressione Agitazione Sogni anomali Incubi.	Reazioni psicotiche con comportamenti autolesivi compresi ideazione o tentativi di suicidio (vedere paragrafo 4.4)



Patologie del sistema nervoso*	Cefalea Capogiri	Sonnolenza Tremori Disgeusia	Convulsioni (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) Parestesie	Neuropatia periferica sensoriale (vedere paragrafo 4.4) Neuropatia periferica senso motoria (vedere paragrafo 4.4) Parosmia inclusa anosmia Discinesia Disordini extrapiramidali Ageusia Sincope Ipertensione intracranica benigna
Patologie dell'occhio*			Disturbi della vista quali visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)	Perdita temporanea della vista (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto*		Vertigini	Tinnito	Perdita dell'udito Riduzione dell'udito
Patologie cardiache			Tachicardia Palpitazioni	Tachicardia ventricolare che può portare ad arresto cardiaco Aritmia ventricolare e torsioni di punta (riportate soprattutto in pazienti con fattori di rischio per un prolungamento dell'intervallo QT) elettrocardiogramma con prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)
Patologie vascolari	Solo per la forma e.v.: Flebite		Ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea		Broncospasmo Polmonite allergica

Patologie gastrointestinali	Diarrea Vomito Nausea	Dolore addominale Dispepsia Flatulenza Stipsi		Diarrea con perdite ematiche che in casi molto rari può essere segnale di una enterocolite inclusa la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4) Pancreatite
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici (ALT - AST, fosfatasi alcalina, GGT).	Aumento della bilirubina ematica		Ittero e gravi lesioni epatiche, inclusi casi di insufficienza epatica acuta letale, essenzialmente in pazienti con gravi patologie preesistenti (vedere paragrafo 4.4) Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo <sup>b</sup>		Rash Prurito Orticaria Iperidrosi	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4), eruzione fissa da farmaco	Necrolisi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson Eritema multiforme Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4) Vasculite leucocitoclastica Stomatite
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo*		Artralgia Mialgia	Disturbi a carico dei tendini (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) compresa tendinite (es. tendine di Achille) Indebolimento muscolare che può risultare di particolare rilevanza in soggetti affetti da miastenia grave (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
Patologie renali ed urinarie		Aumento della creatinina ematica	Insufficienza renale acuta (ad esempio dovuta a nefrite interstiziale)	

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Solo per la forma e.v.: 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

\* Casi molto rari di reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (incluse reazioni quali tendinite, rottura di tendine, artralgia, dolore agli arti, disturbi della deambulazione, neuropatie associate a parestesia, depressione, affaticamento, compromissione della memoria, disturbi del sonno e alterazione dell'udito, della vista, del gusto e dell'olfatto) sono stati segnalati in associazione con l'uso di chinoloni e fluorochinoloni, in alcuni casi indipendentemente da fattori di rischio preesistenti (vedere paragrafo 4.4).

Altri effetti indesiderati associati alla somministrazione di fluorochinoloni includono:

- attacchi di porfiria in pazienti con porfiria.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### 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 Levofloxacina Mylan 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 chinoloni, fluorochinoloni, Codice ATC: J01MA 12

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

#### Meccanismo d'azione

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

#### Relazione PK/PD

Il grado di attività antibatterica di levofloxacin 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

La resistenza a levofloxacin 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 alevofloxacin.

C'è resistenza crociata tra levofloxacin ed altri fluorochinolonici. Per il particolare meccanismo di azione non c'è generalmente resistenza crociata tra levofloxacin 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	≤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> <sup>1</sup>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> <sup>2,3</sup>	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>M. catharralis</i> <sup>3</sup>	≤1 mg/l	>1 mg/l
Breakpoint non-specie correlati <sup>4</sup>	≤1 mg/l	>2 mg/l

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

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

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

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

La prevalenza delle resistenze per le specie selezionate può variare geograficamente e con il tempo. 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:

**Specie comunemente suscettibili**

**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*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia marcescens*

**Batteri Anaerobi**

*Bacteroides fragilis*

**Ceppi intrinsecamente resistenti**

## Batteri aerobi Gram-positivi

### *Enterococcus faecium*

#*S. aureus* meticillina resistente possiede molto probabilmente resistenza crociata ai fluorochinoloni, inclusa levofloxacin.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Somministrata per via orale, levofloxacin 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 stereochimico 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.

CICR (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

#### *Soggetti anziani*

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

### *Differenze tra i sessi*

Analisi separate tra soggetti di sesso maschile e femminile hanno messo in evidenza 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 fotomutagenesi 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  
sodio idrossido (E507) per aggiustamento del pH  
acido cloridrico (E524) per aggiustamento del pH  
acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con eparina o con soluzioni alcaline (es. sodio bicarbonato). Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli elencati al paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

#### *Periodo di validità dopo la prima apertura della confezione*

È stata dimostrata stabilità chimica e fisica nel prodotto durante l'uso per 4 ore alla temperatura di 25°C, esposto alla luce.

Per la possibilità di contaminazione microbiologica, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se il medicinale non viene usato subito, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso del medicinale sono responsabilità dell'utilizzatore.

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

Tenere la sacca nel suo rivestimento opaco per proteggere il medicinale dalla luce.

Controllare il flacone prima dell'uso. Esso deve essere utilizzato solamente se la soluzione è limpida e priva di particelle.

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

Sacca di poliolefina da 100 ml con una sede per l'iniezione e una sede per l'infusione, entrambe protette da un avvolgimento in polipropilene e un avvolgimento opaco.

Confezioni da: 1, 5, 10, 15, 20, 30, 50 sacche.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Levofloxacina Mylan soluzione per infusione deve essere utilizzato immediatamente (entro 4 ore) dopo la prima apertura 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.

Come per tutti i medicinali, il medicinale non utilizzato ed i rifiuti da esso derivati devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente locale.

#### **Miscela con altre soluzioni per infusione:**

Levofloxacina Mylan è compatibile con le seguenti soluzioni per infusione:

- cloruro di sodio 9 mg/ml (0.9%) soluzione per iniezioni.
- soluzione glucosata al 5% soluzione per iniezioni
- soluzione Ringer Lattato.

Vedere paragrafo 6.2 per le incompatibilità.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani, 20, 20124 Milano

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

“500 mg/100 ml soluzione per infusione” 1 sacca in PO da 100 ml AIC n. 040326011

“500 mg/100 ml soluzione per infusione” 5 sacche in PO da 100 ml AIC n. 040326023

“500 mg/100 ml soluzione per infusione” 10 sacche in PO da 100 ml AIC n. 040326035

“500 mg/100 ml soluzione per infusione” 15 sacche in PO da 100 ml AIC n. 040326047

“500 mg/100 ml soluzione per infusione” 20 sacche in PO da 100 ml AIC n. 040326050

“500 mg/100 ml soluzione per infusione” 30 sacche in PO da 100 ml AIC n. 040326062

“500 mg/100 ml soluzione per infusione” 50 sacche in PO da 100 ml AIC n. 040326074

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

Data di prima autorizzazione: giugno 2011

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