

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levofloxacin Ibigen 5 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

50 ml di soluzione per infusione contengono 250 mg di levofloxacin come levofloxacin emiidrata
100 ml di soluzione per infusione contengono 500 mg di levofloxacin come levofloxacin emiidrata

Eccipienti con effetti noti:

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

100 ml di soluzione per infusione contengono 15.4mmol (354 mg) di sodio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione limpida isotonica di colore giallo-verdognolo

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Negli adulti Levofloxacin Ibigen soluzione per infusione è indicata nel trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

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

Per le infezioni sopra menzionate Levofloxacin Ibigen deve essere usata solo quando è considerato inappropriato l'uso di agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di queste infezioni.

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Levofloxacin Ibigen soluzione per infusione viene somministrata una o due volte al giorno per infusione endovenosa lenta. Il dosaggio dipende dal tipo, dalla gravità dell'infezione e dalla sensibilità del patogeno ritenuto causa dell'infezione. Dopo alcuni giorni di terapia è generalmente possibile passare dal trattamento endovenoso iniziale a quello orale in accordo al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del prodotto orale, tenendo conto delle condizioni individuali del paziente. Data la bioequivalenza della forma orale e parenterale, può essere utilizzato lo stesso dosaggio.

Posologia

Sono raccomandate le seguenti dosi di Levofloxacin Ibigen:

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

Indicazioni	Dosi giornaliere (in relazione alla gravità)	Durata totale del trattamento ¹ (in relazione alla gravità)
Polmoniti acquisite in comunità	500 mg una o due volte al giorno	7-14 giorni
Pielonefriti	500 mg una volta al giorno	7-10 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie	500 mg una volta al giorno	7-14 giorni
Prostatite batterica cronica	500 mg una volta al giorno	28 giorni
Infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli	500 mg una o due volte al giorno	7-14 giorni
Inalazione di antrace	500 mg una volta al giorno	8 settimane

¹La durata del trattamento include il trattamento endovenoso più quello orale. Il passaggio dal trattamento endovenoso a quello orale dipende dalla situazione clinica ma normalmente avviene dopo 2-4 giorni.

Popolazioni speciali

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

	Dosi		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Clearance della creatinina	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 (incluse emodialisi e dialisi peritoneale ambulatoriale continua) ¹	Dosi successive: 125 mg/48 h	Dosi successive: 125 mg/24 h	Dosi successive: 125 mg/24 h

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

Funzionalità epatica compromessa

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

Levofloxacin Ibigen è controindicata nei bambini e negli adolescenti nel periodo della crescita (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Levofloxacin Ibigen soluzione per infusione deve essere somministrata 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 Ibigen 250 mg o 60 minuti per la soluzione per infusione di Levofloxacin Ibigen 500 mg (vedere paragrafo 4.4). Per le incompatibilità vedere il paragrafo 6.2 e per le compatibilità con altre soluzioni per infusione vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Levofloxacin Ibigen soluzione per infusione non deve essere somministrata:

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

Tempo di infusione

Deve essere rispettata la raccomandazione relativa al tempo di infusione che non deve durare meno di 30 minuti per la soluzione per infusione di Levofloxacin Ibigen 250 mg o 60 minuti per la soluzione per infusione di Levofloxacin Ibigen 500 mg. E' ben conosciuta 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, manifestarsi un collasso circolatorio. Se una diminuzione importante della pressione arteriosa si manifesta durante l'infusione di levofloxacin (l'isomero levogiro della ofloxacin) l'infusione deve essere immediatamente interrotta.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 7,7 mmol (177 mg) di sodio per dose da 50 ml e 15,4 mmol (354 mg) per dose da 100 ml. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Tendinite e rottura del tendine

La tendinite può manifestarsi raramente. Essa coinvolge più frequentemente il tendine di Achille e può portare alla rottura del tendine stesso. Tendinite e rottura tendinea, a volte bilaterale, possono verificarsi entro 48 ore dall'inizio della terapia con levofloxacin e sono state riportate fino a diversi mesi dopo la fine del trattamento. Il rischio di tendinite e di rotture tendinee è aumentato nei pazienti con più di 60 anni, nei pazienti che ricevono dosi giornaliere di 1000 mg e nei pazienti che utilizzano corticosteroidi. Nei pazienti anziani la dose giornaliera deve essere aggiustata in base alla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2). Un monitoraggio attento di questi pazienti è pertanto necessario se viene loro prescritta Levofloxacin Ibigen. Tutti i pazienti devono consultare il medico se accusano sintomi di tendinite. Se si sospetta una tendinite, il trattamento con Levofloxacin Ibigen deve essere immediatamente interrotto e devono essere adottate misure specifiche per il tendine colpito (es. immobilizzazione) (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Malattia da Clostridium difficile

Se si manifesta una diarrea, in particolare se grave, persistente e/o con sanguinamento, durante o dopo la terapia con levofloxacin (**anche diverse settimane dopo il trattamento**), questa può essere sintomatica della malattia da *Clostridium difficile* (CDAD). La gravità 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). E' 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 medicinali che inibiscono la peristalsi sono controindicati.

Pazienti predisposti ad attacchi convulsivi

I chinoloni possono abbassare la soglia convulsiva e di conseguenza possono scatenare convulsioni. Levofloxacin è controindicata in pazienti con anamnesi di epilessia (vedere paragrafo 4.3), e, come per altri chinolonici, deve essere usata 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 Ibigen 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 bollose gravi

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

Disglicemia

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

Prevenzione della fotosensibilizzazione

Durante la terapia con 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 congenita del QT prolungato
- 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 possono 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

In pazienti che assumono fluorochinoloni, inclusa levofloxacina, è stata segnalata neuropatia periferica sensoriale o sensomotora, che può insorgere rapidamente (vedere paragrafo 4.8). Se il paziente

presenta sintomi da neuropatia, il trattamento con levofloxacinina deve essere interrotto per prevenire lo sviluppo di una situazione irreversibile.

Patologie epatobiliari

Con levofloxacinina 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 levofloxacinina, 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. Levofloxacinina 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 levofloxacinina, 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 levofloxacinina, la determinazione degli oppiacei nelle urine può dare risultati falso-positivi. Per confermare la positività può essere necessario eseguire l'analisi con un metodo più specifico.

Levofloxacinina 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 Levofloxacinina Ibigen

Teofillina, fenbufen o farmaci antiinfiammatori non steroidei simili

In uno studio clinico non sono state evidenziate interazioni farmacocinetiche tra levofloxacinina e teofillina. Tuttavia, una marcata riduzione della soglia convulsiva può verificarsi quando i chinoloni vengono somministrati in concomitanza con teofillina, FANS o altri agenti capaci di ridurre tale soglia. In presenza di fenbufen le concentrazioni di levofloxacinina 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 levofloxacinina. La clearance renale di levofloxacinina 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 levofloxacinina 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 Ibigen 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 il peso dell'organismo in crescita, Levofloxacina Ibigen non deve essere impiegata in donne in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Levofloxacina Ibigen è controindicata 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 e a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinoloni alle cartilagini che sostengono il peso dell'organismo in crescita, levofloxacina non deve essere impiegata in donne che allattano al seno (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Fertilità

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

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

Alcuni effetti indesiderati di levofloxacin (es. capogiri/vertigini, sonnolenza, disturbi visivi) possono alterare la capacità di concentrazione e di reazione del paziente, con conseguente rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (ad es. durante la guida di automobili e l'uso di macchinari).

4.8 Effetti indesiderati

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

Le frequenze nella tabella sono definite secondo la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10000, < 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno dei diversi gruppi di frequenza, gli effetti indesiderati vengono riportati in ordine di gravità decrescente.

MedDRA Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Infezioni e infestazioni	Non comune	Infezione micotica inclusa infezione da Candida. Patogeni resistenti
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Leucopenia, eosinofilia
	Raro	Trombocitopenia, neutropenia
	Non nota	Pancitopenia, agranulocitosi, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Angioedema, ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)
	Non nota	Shock anafilattico ^a , shock anafilattoide ^a (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Anoressia
	Raro	Ipoglicemia, particolarmente nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4)
	Non nota	Iperglicemia, coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici	Comune	Insonnia
	Non comune	Ansia, stato confusionale, nervosismo
	Raro	Reazioni psicotiche (con ad es. allucinazioni, paranoia), depressione, agitazione, sogni anomali, incubi
	Non nota	Reazioni psicotiche con comportamenti autolesivi, compresi ideazione o tentativi di suicidio (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, capogiri
	Non comune	Sonnolenza, tremori, disgeusia
	Raro	Convulsioni, (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) parestesie

	Non nota	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	Raro	Disturbi della vista quali visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)
	Non nota	Perdita temporanea della vista (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigini
	Raro	Tinnito
	Non nota	Perdita dell'udito, riduzione dell'udito
Patologie cardiache	Raro	Tachicardia, palpitazioni
	Non nota	Tachicardia ventricolare che può portare ad arresto cardiaco. Aritmia ventricolare e torsione 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	Comune	<i>Si applica solo alla forma IV</i> flebite
	Raro	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Dispnea
	Non nota	Broncospasmo, polmonite allergica
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea, vomito, nausea
	Non comune	Dolori addominali, dispepsia, flatulenza, stipsi
	Non nota	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	Comune	Aumento degli enzimi epatici (ALT-AST, fosfatasi alcalina, GGT)
	Non comune	Aumento della bilirubina ematica
	Non nota	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^b	Non comune	Rash, prurito, orticaria, iperidrosi
	Non nota	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4), vasculite leucocitoclastica, stomatite
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Artralgia, mialgia
	Raro	Disturbi a carico dei tendini (vedere paragrafi 4.3 e 4.4), compresa tendinite (es. tendine d'Achille), indebolimento muscolare che può risultare di particolare rilevanza in soggetti

		affetti da miastenia gravis (vedere paragrafo 4.4)
	Non nota	Rabdomiolisi, rottura del tendine (es. tendine di Achille) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4), rottura dei legamenti, rottura muscolare, artrite
Patologie renali e urinarie	Non comune	Aumento della creatinina ematica
	Raro	Insufficienza renale acuta (ad esempio dovuta a nefrite interstiziale)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	<i>Si applica solo alla forma IV</i> Reazione del sito d'infusione (dolore, arrossamento)
	Non comune	Astenia
	Raro	Piressia
	Non nota	Dolore (incluso mal di schiena, dolore toracico e alle estremità)

^aLe reazioni anafilattiche e anafilattoidi possono qualche volta manifestarsi anche dopo la prima somministrazione.

^bLe reazioni muco-cutanee possono qualche volta manifestarsi anche dopo la prima somministrazione.

Altri effetti indesiderati associati alla somministrazione di fluorochinolonici includono:

- attacchi di porfiria in pazienti con porfiria

4.9 Sovradosaggio

In accordo con gli studi di tossicità negli animali 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 Ibigen 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici chinolonici, fluorochinoloni, Codice ATC: J01MA12

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

Meccanismo d'azione

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

Relazione PK/PD

Il grado di attività battericida di levofloxacina 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 alla levofloxacina viene acquisita attraverso un processo a step con mutazioni al sito bersaglio in entrambe le topoisomerasi di tipo II, DNA girasi e topoisomerasi IV. Anche altri meccanismi di resistenza quali barriere di permeabilità (comune in *Pseudomonas aeruginosa*) e meccanismi di efflusso possono modificare la suscettibilità alla levofloxacina.

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

Breakpoints

I valori di MIC breakpoints (mg/l), raccomandati dall'EUCAST per la levofloxacina, in base ai quali si distinguono i microorganismi 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 levofloxacina, 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> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> ^{2,3}	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> ³	≤1 mg/l	>1 mg/l
Breakpoint non-specie correlati ⁴	≤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. E' auspicabile avere informazioni sulla prevalenza locale di resistenze particolarmente quando devono essere trattate infezioni gravi. Secondo necessità, è opportuno consultare un esperto nei casi in cui la prevalenza locale dei fenomeni di resistenza è tale da mettere in dubbio l'utilità del medicinale in almeno alcuni tipi di infezioni.

Specie comunemente sensibili

Batteri aerobi Gram-positivi

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus meticillino-sensibile

Staphylococcus apophyticus

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[#]
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 meticillino-resistente possiede molto probabilmente resistenza crociata ai fluorochinoloni, inclusa levofloxacina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Somministrata per via orale, levofloxacina è rapidamente e quasi completamente assorbita con una concentrazione al picco plasmatico che si ottiene in 1-2 ore. La biodisponibilità assoluta è pari al 99 - 100 %.

Il cibo ha poco effetto sull'assorbimento di levofloxacina.

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 levofloxacinina con le proteine sieriche è pari a circa il 30 – 40%. Il volume di distribuzione medio di levofloxacinina 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

E' stato mostrato che levofloxacinina 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, levofloxacinina ha una scarsa penetrazione nel fluido cerebro-spinale.

Biotrasformazione

Levofloxacinina viene metabolizzata in una piccola parte nei metaboliti desmetil-levofloxacinina e levofloxacinina N-ossido. Questi metaboliti sono < 5% della dose escreti nelle urine. Levofloxacinina è stabile dal punto di vista stereochimico e non è soggetta ad inversione chirale.

Eliminazione

In seguito a somministrazione orale ed endovenosa, levofloxacinina 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 levofloxacinina 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

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

Popolazioni speciali

Soggetti con insufficienza renale

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

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

Cl_{cr} [ml/min]	< 20	20 - 49	50 - 80
Cl_R [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [h]	35	27	9

Soggetti anziani

Non vi sono differenze significative nella cinetica di levofloxacinina 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 levofloxacinina. 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.

Levofloxacina 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.

Levofloxacina 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 levofloxacina solo a dosi molto elevate.

Levofloxacina non mostra potenziale attività genotossica nei test di fotomutagenesi mentre riduce lo sviluppo dei tumori nei test di fotocarcinogenesi.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acido cloridrico (qs: pH 4.8)

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 perforazione del tappo di gomma: uso immediato (vedere paragrafo 6.6).

Per la possibilità di contaminazione microbiologica, la soluzione per infusione deve essere usata 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 il flacone nella confezione originale 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

50 ml, flacone in vetro tipo 1 con chiusura in alluminio e tappo bromobutilico.

Ogni flacone contiene 50 ml di soluzione per infusione. Disponibili in confezioni da 1, 10 flaconi.

100 ml, flacone in vetro tipo 1 con chiusura in alluminio e tappo bromobutilico.

Ogni flacone contiene 100 ml di soluzione per infusione. Disponibili in confezioni da 1, 10 flaconi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Questo medicinale è solo per uso singolo.

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

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

Sodio cloruro 0,9%

Destrosio 5%

Destrosio 2,5% in soluzione Ringer

Soluzioni combinate per nutrizione parenterale (aminoacidi, destrosio, elettroliti)

Vedere paragrafo 6.2 per le incompatibilità

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ibigen S.r.l. - Via Fossignano, 2

04011 Aprilia (LT) - Italia

Telefono: +39 06 921501

Fax: +39 06 92150573

e-mail: info@ibigen.it

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040770012/M - "5 mg/ml soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 50 ml

040770024/M - "5 mg/ml soluzione per infusione" 10 flaconcini in vetro da 50 ml

040770036/M - "5 mg/ml soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 100 ml

040770048/M - "5 mg/ml soluzione per infusione" 10 flaconcini in vetro da 100 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Maggio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO