

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levofloxacin Hikma 5mg/ml soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Flaconcini in vetro da 100 ml

Ogni flaconcino di soluzione per infusione da 100ml contiene 500mg di levofloxacin (come emiidrato)

Sacca in plastica da 50ml

Ogni sacca di soluzione per infusione da 50ml contiene 250mg di levofloxacin (come emiidrato)

Sacca in plastica da 100ml

Ogni sacca di soluzione per infusione da 100ml contiene 500mg di levofloxacin (come emiidrato)

**Eccipienti con effetto noto:** Questo prodotto medicinale contiene 8.1 mmol di sodio in 50ml e 16.2 mmol di sodio in 100ml.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione verde chiaro-giallo, priva di particelle.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Negli adulti Levofloxacin Hikma è indicato nel trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

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

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

- Pielonefriti e infezioni complicate delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4)

- Prostatite batterica cronica

Inalazione di antrace: profilassi dopo l'esposizione e trattamento curativo (vedere paragrafo 4.4).

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

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Levofloxacin Hikma viene somministrato una o due volte al giorno per infusione endovenosa lenta. Il dosaggio dipende dal tipo, dalla gravità dell'infezione e dalla sensibilità del patogeno ritenuto causa dell'infezione. Il trattamento con Levofloxacin Hikma, dopo l'uso iniziale della preparazione endovenosa, può essere completato con una presentazione orale appropriata in accordo al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto delle compresse rivestite con film, tenendo conto delle condizioni del paziente.

Data la bioequivalenza della forma orale e parenterale, può essere utilizzato lo stesso dosaggio.

### Posologia

Per Levofloxacin Hikma vengono date le seguenti indicazioni posologiche:

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

<b><u>Indicazione</u></b>	<b><u>Schema posologico giornaliero</u></b> (in base alla gravità)	<b><u>Durata del trattamento</u></b> <sup>1</sup> (in base alla gravità)
Polmonite acquisita nella 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.	500mg 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	500mg 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 particolari**

## **Funzione renale compromessa** (clearance della creatinina $\leq$ 50ml/min)

	<b>Schema posologico</b>		
	<b>250 mg/24 h</b>	<b>500 mg/24 h</b>	<b>500 mg/12 h</b>
<b>clearance della creatinina</b>	<i>prima dose:</i> 250 mg	<i>prima dose:</i> 500 mg	<i>prima dose:</i> 500 mg
50 - 20 ml/min	<i>dosi successive</i> : 125 mg/24 h	<i>dosi successive</i> : 250 mg/24 h	<i>dosi successive</i> : 250 mg/12 h
19-10 ml/min	<i>dosi successive</i> : 125 mg/48 h	<i>dosi successive</i> : 125 mg/24 h	<i>dosi successive</i> : 125 mg/12 h
< 10 ml/min (inclusa emodialisi e CAPD) <sup>1</sup>	<i>dosi successive</i> : 125 mg/48 h	<i>dosi successive</i> : 125 mg/24 h	<i>dosi successive</i> : 125 mg/24 h

<sup>1</sup>Non sono necessarie dosi aggiuntive dopo l'emodialisi o la dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD).

### **Funzione epatica compromessa**

Non è necessaria alcuna modifica della dose in quanto levofloxacinina non viene metabolizzata in quantità rilevanti dal fegato e viene escreta principalmente per via renale.

### **Dosaggio negli 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**

Levofloxacinina Hikma è controindicata nei bambini e negli adolescenti nel periodo della crescita (vedere paragrafo 4.3)

### Metodo di somministrazione

Levofloxacinina Hikma si deve somministrare esclusivamente per infusione endovenosa lenta, una o due volte al giorno. L'infusione deve durare almeno 30 minuti per 250 mg o 60 minuti per 500 mg di Levofloxacinina Hikma (vedere paragrafo 4.4). Per incompatibilità vedere paragrafo 6.2 e compatibilità con altre soluzioni per infusione vedere paragrafo 6.6.

## **4.3 Controindicazioni**

Levofloxacinina Hikma non deve essere somministrata:

- a pazienti che abbiano manifestato ipersensibilità a levofloxacinina o ad altri chinolonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- a pazienti con epilessia,
- 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**

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

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

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

#### **Tempo di infusione**

Deve essere rispettata la raccomandazione relativa al tempo di infusione che non deve durare meno di 30 minuti per la soluzione per infusione di Levofloxacina Hikma 250 mg o 60 minuti per la soluzione per infusione di Levofloxacina Hikma 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 prodotto medicinale contiene 8.1 mmol di sodio in 50 ml e 16.2mmol di sodio in 100ml. Questi valori devono essere presi in considerazione da quei pazienti sottoposti a regime controllato di sodio.

#### **Tendinite e rottura di tendini**

La tendinite può manifestarsi raramente. Essa coinvolge più frequentemente il tendine di Achille e può portare alla rottura del tendine stesso. Tendinite e rottura tendinea, a volte bilaterale, possono verificarsi entro 48 ore dall'inizio della terapia con Levofloxacina Hikma 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 levofloxacina. Tutti i pazienti devono consultare il

medico se accusano sintomi di tendinite. Se si sospetta una tendinite il trattamento con levofloxacina deve essere immediatamente interrotto e devono essere adottate misure specifiche per il tendine colpito (es. immobilizzazione) (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

### **Malattia associate al *Clostridium difficile***

Se si manifesta una diarrea, in particolare se grave, persistente e/o con sanguinamento, durante o dopo la terapia con levofloxacina (anche diverse settimane dopo il trattamento), questa può essere sintomatica della malattia da *Clostridium difficile* (CDAD). La severità della CDAD può variare in un range da lieve a pericolosa per la vita; la forma più grave è la colite 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 levofloxacina. In caso di CDAD sospetta o confermata, deve essere interrotta immediatamente la terapia con levofloxacina e devono essere adottate immediate misure terapeutiche. In questo contesto clinico i prodotti che inibiscono la peristalsi sono controindicati.

### **Pazienti predisposti agli attacchi convulsivi**

I chinoloni possono abbassare la soglia convulsiva e di conseguenza possono scatenare convulsioni. Levofloxacina è controindicata in pazienti con anamnesi di epilessia (vedere paragrafo 4.3), e, come per altri chinolonici, deve essere usato con estrema cautela in pazienti predisposti ad attacchi convulsivi, o in pazienti che ricevono terapie concomitanti con principi attivi come la teofillina che riducono la soglia convulsiva cerebrale (vedere paragrafo 4.5). In caso di convulsioni (vedere paragrafo 4.8) il trattamento con levofloxacina deve essere interrotto.

### **Pazienti con deficit di Glucosio-6- fosfato deidrogenasi**

I pazienti con difetti latenti o presenti dell'attività della glucosio-6-fosfato deidrogenasi possono essere predisposti a reazioni emolitiche quando vengono trattati con agenti antibatterici della classe dei chinolonici. Per tale ragione, se si vuole usare levofloxacina in questo tipo di pazienti, deve essere monitorato il potenziale verificarsi di emolisi.

### **Pazienti con compromissione renale**

Poiché la levofloxacina viene essenzialmente escreta per via renale, nei pazienti con compromissione renale la dose di Levofloxacina Hikma deve essere aggiustata (vedere paragrafo 4.2).

### **Reazioni di ipersensibilità**

La levofloxacina può causare reazioni di ipersensibilità gravi e potenzialmente fatali (ad esempio angioedema fino a shock anafilattico), a volte subito dopo la dose iniziale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono interrompere immediatamente il trattamento e contattare il proprio medico o un medico del pronto soccorso che adotterà le appropriate misure d'emergenza.

### **Reazioni bollose severe**

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 del possibile aumento di PT/INR nei test di coagulazione e/o sanguinamento nei pazienti trattati con Levofloxacina Hikma in associazione con un antagonista della vitamina K (come il warfarin), si devono monitorare i test di coagulazione quando questi medicinali vengono 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 la levofloxacina, devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con noti fattori di rischio di prolungamento dell'intervallo QT, ad 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).

Pazienti anziani e donne potrebbero essere più sensibili ai medicinali che prolungano l'intervallo QTc, di conseguenza deve essere posta cautela nell'usare fluorochinoloni, compresa levofloxacina, in queste popolazioni.

(Vedere paragrafi 4.2 Anziani, 4.5, 4.8, e 4.9).

### **Neuropatia periferica**

In pazienti che assumono fluorochinoloni, inclusa levofloxacin, è stata segnalata neuropatia periferica sensoriale o sensomotoria, 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.

### **Patologie epatobiliari**

Con levofloxacin 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 levofloxacin, 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. Levofloxacin 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 levofloxacin, 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 levofloxacin, 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.

Levofloxacin può inibire la crescita del *Mycobacterium tuberculosis* e, pertanto, può dare risultati falsi negativi nella diagnosi batteriologica di tubercolosi.

### **Contenuto di sodio**

Questo prodotto medicinale contiene 8.1 mmol di sodio in 50ml e 16.2 mmol di sodio in 100ml. Valore da tenere in considerazione nei pazienti sottoposti a dieta sodio controllata.

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

## **Effetti di altri medicinali su Levofloxacin Hikma**

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

Non si sono osservate interazioni farmacocinetiche tra levofloxacin e teofillina in uno studio clinico. Si può tuttavia verificare un pronunciato abbassamento della soglia delle convulsioni cerebrali quando i chinoloni vengono somministrati contemporaneamente a teofillina, farmaci antiinfiammatori non steroidei o altre sostanze che abbassano la soglia delle convulsioni.

Le concentrazioni di levofloxacin erano del 13% circa più alte in presenza di fenbufene rispetto a quando il farmaco veniva somministrato da solo.

### ***Probenecid e cimetidina***

Probenecid e cimetidina hanno dimostrato un effetto statisticamente significativo sulla eliminazione della levofloxacin. La clearance renale di levofloxacin 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 levofloxacin 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 levofloxacin con medicinali che possono modificare la secrezione tubulare renale come probenecid e cimetidina, specialmente in pazienti con compromissione della funzionalità renale.

### ***Altre importanti informazioni***

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

## **Effetti della Levofloxacin Hikma su altri medicinali**

### ***Ciclosporina***

L'emivita della ciclosporina risultava aumentata del 33% quando essa veniva somministrata contemporaneamente alla levofloxacin.

### ***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 levofloxacin 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***

La levofloxacin, come gli altri fluorochinoloni, deve essere utilizzata con cautela nei pazienti che ricevono medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (per es. antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici). (Vedere paragrafo 4.4 Prolungamento intervallo QT).

### ***Altre informazioni importanti***



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

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### **Gravidanza**

Vi sono dati limitati sull'uso di levofloxacin 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, levofloxacin non deve essere impiegata in donne in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 and 5.3).

### **Allattamento**

Levofloxacin Hikma controindicato in donne che allattano al seno. Vi sono informazioni insufficienti sull'escrezione di levofloxacin 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, levofloxacin non deve essere impiegata in donne che allattano al seno (vedere paragrafi 4.3 and 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 riportate di seguito si basano su studi clinici eseguiti su più di 8300 pazienti e su 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 ( $\geq 1/1,000 < 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10,000 < 1/1,000$ )

Molto rari ( $< 1/10,000$ )

Non noto (non valutabili in base ai dati disponibili)

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

<b>Classi organo sistemiche MedDRA</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100</math> - <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1.000</math> - <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raro (<math>\geq 1/10.000</math> - <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Molto rari (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>	<b>Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili)</b>
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)
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 4.3.4.4,) Parestesia		neuropatia periferica sensoriale (vedere paragrafi

<b>Classi organo sistemiche MedDRA</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100</math> - <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1.000</math> - <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raro (<math>\geq 1/10.000</math> - <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Molto rari (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>	<b>Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili)</b>
					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, uveiti (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

<b>Classi organo sistemiche MedDRA</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100</math> - <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1.000</math> - <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raro (<math>\geq 1/10.000</math> - <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Molto rari (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>	<b>Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili)</b>
					QT) elettrocardiogramma con prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)
Patologie vascolari	Flebite		Ipotensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea			Broncospasmo o 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			Icttero e gravi lesioni epatiche, inclusi casi di insufficienza epatica acuta letale, essenzialmente in pazienti con gravi patologie preesistenti (vedere

<b>Classi organo sistemiche MedDRA</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100</math> - <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1.000</math> - <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raro (<math>\geq 1/10.000</math> - <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Molto rari (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>	<b>Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili)</b>
					paragrafo 4.4)  Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo b)		Rash,  Prurito  Orticaria  Iperidrosi			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 gravis (vedere		Rabdomiolisi Rottura del tendine (es. tendine di Achille) (vedere paragrafi 4.3. e 4.4)  Rottura dei legamenti  Rottura muscolare  Artrite

<b>Classi organo sistemiche MedDRA</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100</math> - <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1.000</math> - <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raro (<math>\geq 1/10.000</math> - <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Molto rari (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>	<b>Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili)</b>
			paragrafo 4.4)		
Patologie renali ed urinarie		Aumento della creatinina ematica	Insufficienza renale acuta (per es. Dovuta a nefrite interstiziale)		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione nella sede di infusione (dolore, arrossamento)	Astenia	Piressia		Dolore (incluso mal di schiena, dolore torácico e alle estremità)

a) Le reazioni anafilattiche e anafilattoidi possono qualche volta manifestarsi anche dopo la prima somministrazione.

b) Le 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.

### **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 [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

## **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 Levofloxacin Hikma 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 levofloxacin. Non sono noti antidoti specifici.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici chinolonici, fluorochinoloni,  
Codice ATC: J01MA 12

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

#### **Meccanismo d'azione**

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

#### **Rapporto PK/PD**

Il grado di attività battericida della levofloxacin dipende dal rapporto fra la massima concentrazione sierica (C<sub>max</sub>) o l'area sottesa alla curva (AUC) e la concentrazione inibitoria minima (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 a levofloxacin.

C'è resistenza crociata tra levofloxacin ed altri fluorochinoloni. 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 raccomandati dall'EUCAST per la levofloxacin, in base ai quali si distinguono i microrganismi sensibili da quelli con sensibilità intermedia e i microrganismi con sensibilità intermedia da quelli resistenti, sono riportati nella seguente tabella per i test di MIC (mg/L).

Breakpoint clinici, espressi in MIC, per la levofloxacin, raccomandati dall'EUCAST (version 7.1, 2017-03-10):

Patogeno	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0.5 mg/l	>1 mg/l
<i>Pseudomonas spp</i> <sup>1</sup> .	≤ 1 mg/l	>1 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 0.5 mg/l	>1 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mg/l	>1 mg/l

<i>S.pneumoniae</i> <sup>2</sup>	≤ 2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤ 2 mg/l	>2 mg/l
<i>H.influenzae</i>	≤ 0.06 mg/l	>0.06 mg/l
<i>M.catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	>1 mg/l
<i>Breakpoint non-specie correlati</i> <sup>3</sup>	≤ 0.5 mg/l	>1 mg/l

<sup>1</sup>) I breakpoint sono correlati alla terapia ad alte dosi (0.5g x 2 orale o 0.5 g x 2 ev).

<sup>2</sup>) I breakpoint sono correlati alla terapia ad alte dosi (0.5g x 2).<sup>3</sup>- Questi breakpoint sono usati solo quando non ci sono breakpoint specie-specifici o altre raccomandazioni (un trattino o una nota) nelle tabelle specie specifiche

### **Suscettibilità microbiologica**

La prevalenza delle resistenze per le specie selezionate può variare geograficamente e con il tempo. È auspicabile avere informazioni sulla prevalenza locale di resistenze particolarmente quando devono essere trattate infezioni gravi.

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

#### **Specie comunemente sensibili**

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

*Bacillus anthracis*  
*Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile  
*Staphylococcus saprophyticus*  
 Streptococchi, 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* meticillina resistente possiede molto probabilmente resistenza crociata ai fluorochinoloni, inclusa levofloxacina.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento**

Somministrata per via orale, levofloxacina è rapidamente e quasi completamente assorbita con una concentrazione al picco plasmatico che si ottiene in 1-2 ore. La biodisponibilità assoluta è pari al 99 - 100%. Il cibo ha poco effetto sull'assorbimento di 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 della levofloxacina con le proteine sieriche è pari a circa il 30-40%.

Il volume di distribuzione medio di levofloxacin   di circa 100 l dopo dosi singole e ripetute di 500 mg, e ci  indica un'ampia distribuzione nei tessuti dell'organismo.

### **Penetrazione nei tessuti e nei liquidi dell'organismo:**

E' 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    stabile dal punto di vista stereochimico e non   soggetta ad inversione chirale.

### **Eliminazione**

In seguito a somministrazione orale o endovenosa, la levofloxacin  viene eliminata dal plasma lentamente ( $t_{1/2}$ : 6 - 8 ore). L'escrezione   prevalentemente renale (> 85% della dose somministrata).

La clearance apparente corporea totale media di levofloxacin  dopo una dose singola di 500 mg   di 175 +/- 29,2 ml/min.

Poich , non esistono differenze farmacocinetiche maggiori in seguito a somministrazione orale o endovenosa, ci  suggerisce che le vie di somministrazione, orale ed endovenosa, sono intercambiabili

### **Linearit **

La levofloxacin  presenta una farmacocinetica lineare in un range da 50 a 1000 mg

### **Popolazioni speciali**

#### **Soggetti con insufficienza renale**

La farmacocinetica della levofloxacin    influenzata dalla compromissione renale. Con la diminuzione della funzionalit  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 fra soggetti di sesso maschile e femminile hanno messo in evidenza piccole e marginali differenze nella farmacocinetica della levofloxacinina. Non ci sono evidenze circa la rilevanza clinica di tali differenze tra i sessi.

### **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.

Levofloxacinina 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.

Levofloxacinina 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 levofloxacinina solo a dosi molto elevate.

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

Come per altri fluorochinoloni, levofloxacinina 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**

Cloruro di sodio  
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)  
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere mescolato con eparina o soluzioni alcaline (per es. idrogeno carbonato di sodio).

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere mescolato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni del prodotto prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

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

Conservare la sacca/Flaconcino nel suo contenitore esterno in modo da proteggerla dalla luce.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C

Controllare visivamente il prodotto prima dell'uso. Devono essere utilizzate solo soluzioni limpide senza particelle.

### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

#### **Flaconcini in vetro**

Vetro di tipo I trasparente, dotato di tappo in gomma Omniflex e capsula in alluminio a strappo.

Vetro di tipo II trasparente, munito di tappo in gomma clorobutilica e capsula in alluminio a strappo. Confezione: 1 o 5 flaconcini

#### **Sacche di plastica:**

Sacca in polipropilene contenente 50ml di soluzione per infusione con twist-off-port:

Confezione: 1 o 10 sacche da 50ml

Sacca in polipropilene contenente 100ml di soluzione per infusione con twist-off-port:

Confezione: 1 o 10 sacche da 100ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

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

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

Questo medicinale è solo per uso singolo.

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

Come per tutti i medicinali, il medicinale non utilizzato ed i rifiuti da esso derivati devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente locale. Vedere paragrafo 6.2 per le incompatibilità.

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Documento reso disponibile da AIFA il 22/05/2020

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC). Pagina 20 di 21

Estrada do Rio da Mó, nº 8, 8A – 8B  
Fervença  
2705 – 906 Terrugem SNT  
Portogallo  
Tel: +351 21 960 84 10  
Fax: +351 21 961 51 02  
e-mail: geral@hikma.pt

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Levofloxacin Hikma soluzione per infusione, 250 mg/50 ml (1 sacca) AIC n. 040796017  
Levofloxacin Hikma soluzione per infusione, 500 mg/100 ml (1 sacca) AIC n. 040796029  
Levofloxacin Hikma soluzione per infusione, 500 mg/100 ml (1 flaconcino) AIC n. 040796031  
Levofloxacin Hikma soluzione per infusione, 500 mg/100 ml (5 flaconcini) AIC n. 040796043  
Levofloxacin Hikma soluzione per infusione, 250 mg/50 ml (10 sacche) AIC n. 040796056  
Levofloxacin Hikma soluzione per infusione, 500 mg/100 ml (10 sacche) AIC n. 040796068

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

Data della prima autorizzazione: 20 maggio 2015

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

{MM/AAAA}