RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levofloxacina AHCL 5 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 5 mg di levofloxacina (come levofloxacina emiidrato).
In 100 ml di soluzione per infusione sono contenuti 500 mg di levofloxacina (come levofloxacina emiidrato)
In 50 ml di soluzione per infusione sono contenuti 250 mg di levofloxacina (come levofloxacina emiidrato).

Eccipienti:
Ciascun ml di soluzione per infusione contiene 0,15 mmol (3,5 mg) di sodio (come cloruro)
In 50 ml di soluzione per infusione sono contenute 7,7 mmol (177,1 mg) di sodio (come cloruro)
In 100 ml di soluzione per infusione sono contenute 15,4 mmol (354,2 mg) di sodio (come cloruro)

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Una soluzione limpida giallo-verdolina priva di particelle.

Il pH della soluzione per infusione è circa di 4,8.

L'osmolalità della soluzione per infusione è di circa 300 mOsm/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Negli adulti per i quali si ritiene appropriata la terapia endovenosa, Levofloxacina AHCL 5 mg/ml soluzione per infusione è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni se dovute a microorganismi sensibili alla levofloxacina (vedere sezioni 4.4 e 5.1):

- Polmonite acquisita in comunità (quando è considerato inappropriato usare agenti antibatterici che sono comunemente consigliati per il trattamento iniziale di questo tipo di infezione).
- Infezioni complicate del tratto urinario, inclusa la pielonefrite.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei 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).

• Prostatite batterica cronica.
• Infezioni della pelle e dei tessuti molli.

Prima di prescrivere Levofloxacina AHCL 5 mg/ml soluzione per infusione, vanno prese in considerazione le linee guida nazionali e/o locali sull'utilizzo appropriato dei fluorochinoloni.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Levofloxacina AHCL 5 mg/ml soluzione per infusione è somministrata mediante infusione intravenosa lenta una o due volte al giorno. Il dosaggio dipende dalla natura e dalla gravità dell'infezione e dalla suscettibilità del presunto patogeno responsabile. Solitamente è possibile passare da un trattamento endovenoso iniziale alla via orale dopo alcuni giorni (levofloxacina compresse 250 mg o 500 mg), a seconda delle condizioni del paziente. Data la bioequivalenza delle forme parenterale e orale, può essere utilizzato lo stesso dosaggio

Durata del trattamento
La durata del trattamento dipende dal decorso della malattia. Come per tutte le terapie antibiotiche, il trattamento con levofloxacina (soluzione per infusione o compresse) andrebbe proseguita per un minimo di 48-72 ore dopo scomparsa della febbre o dopo che è stata ottenuta conferma dell'eradicazione batterica.

Modo di somministrazione
Levofloxacina AHCL 5 mg/ml soluzione per infusione va somministrata solo per infusione intravenosa lenta; viene somministrata una o due volte al giorno. Il tempo di infusione deve essere di almeno 30 minuti per 250 mg o 60 minuti per 500 mg di Levofloxacina soluzione per infusione (vedere sezione 4.4).

Per istruzioni dettagliate vedere sezione 6.6.

Per le incompatibilità vedere sezione 6.2. Per la compatibilità con altre soluzioni per infusione vedere sezione 6.6.

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

Polmonite acquisita in comunità	500 mg una o due volte al giorno	7 – 14 giorni
Infezioni complicate del tratto urinario inclusa la pielonefrite	250 mg[1] una volta al giorno	7-10 giorni
Prostatite batterica cronica	500 mg una volta al giorno	28 giorni
Infezioni della cute e dei tessuti molli	500 mg una volta al giorno	7 – 14 giorni

[1]Nei casi di infezione grave deve essere preso in considerazione un aumento del dosaggio.

Dosaggio in speciali gruppi di pazienti

Pazienti con funzionalità renale compromessa (clearance della creatinina ≤ 50 ml/min)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Clearance della creatinina	Schema posologico		
	250 mg/24 h	**500 mg/24 h**	**500 mg/12 h**
	prima dose: 250 mg	*prima dose:* 500 mg	*prima dose:* 500 mg
50 - 20 ml/min	*dose successiva:* 125 mg/24 h	*dose successiva:* 250 mg/24 h	*dose successiva :* 250 mg/12 h
19-10 ml/min	*dose successiva:* 125 mg/48 h	*dose successiva:* 125 mg/24 h	*dose successiva:* 125 mg/12 h
< 10 ml/min (incluse emodialisi e CAPD) [1]	*dose successiva:* 125 mg/48 h	*dose successiva:* 125 mg/24 h	*dose successiva:* 125 mg/24 h

[1]Non sono necessarie dosi addizionali dopo emodialisi o dialisi ambulatoriale peritoneale continua (CAPD).

Pazienti con funzionalità epatica compromessa
Non sono necessari cambiamenti del dosaggio dal momento che la levofloxacina non è metabolizzata in maniera significativa dal fegato e viene principalmente escreta attraverso i reni.

Anziani
Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio negli anziani, se non quella imposta da considerazioni sulla funzionalità renale. (Vedere paragrafo 4.4. Patologie cardiache)

Bambini e adolescenti
Levofloxacina AHCL 5 mg/ml soluzione per infusione è sconsigliata nei bambini e negli adolescenti durante il periodo della crescita (vedere sezione 4.3).

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità alla levofloxacina o ad altri chinolonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti,
- pazienti con epilessia,
- pazienti con anamnesi di problemi ai tendini correlati alla somministrazione di fluorochinolonici,
- bambini o adolescenti nel periodo della crescita,
- gravidanza (vedere sezione 4.6)
- allattamento (vedere sezione 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nei casi più gravi di polmonite da pneumococco la terapia con Levofloxacina AHCL 5 mg/ml soluzione per infusione può non essere la terapia ottimale.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Le infezioni nosocomiali dovute a *P. aeruginosa* possono richiedere una terapia di combinazione.

Staphylococcus aureus *meticillino-resistente (MRSA):*

E' verosimile che *S. aureus* meticillino-resistente possieda co-resistenza ai fluorochinoloni, levofloxacina compresa. Pertanto, levofloxacina non è raccomandata per il trattamento di infezioni da MRSA accertate o presunte a meno che le analisi di laboratorio non abbiano confermato la suscettibilità dell'organismo alla levofloxacina (vedere paragrafo 5.1).

Tempo di infusione
Deve essere rispettata la raccomandazione relativa al tempo di infusione che non deve durare meno di 30 minuti per la soluzione per infusione da 250 mg e meno di 60 minuti per la soluzione per infusione di levofloxacina da 500 mg E' noto che l'ofloxacina, durante l'infusione, può provocare tachicardia ed una temporanea diminuzione della pressione sanguigna. In rari casi, come conseguenza dell'intenso calo di pressione, si può verificare un collasso circolatorio. Se si dovesse verificare un repentino calo di pressione durante l'infusione di levofloxacina (L-isomero dell'ofloxacina), l'infusione deve venire immediatamente sospesa.

Tendinite e rottura dei tendini
In rari casi possono insorgere tendiniti. Queste coinvolgono più frequentemente il tendine di Achille e possono causarne la rottura. Il rischio di tendinite e di rotture tendinee è aumentato nei pazienti anziani e nei pazienti in terapia con corticosteroidi. Un monitoraggio attento di questi pazienti è pertanto necessario se viene loro prescritta Levofloxacina AHCL 5 mg/ml soluzione per infusione. Tutti i pazienti devono rivolgersi al proprio medico se accusano sintomi di tendinite. Se si sospetta una tendinite, il trattamento con Levofloxacina AHCL 5 mg/ml soluzione per infusione deve essere immediatamente sospeso e per il tendine colpito deve essere adottata una terapia specifica (es. immobilizzazione).

***Malattia da* Clostridium difficile**
Se si manifesta una diarrea grave, in particolare se persistente e/o con sanguinamento durante o dopo la terapia con Levofloxacina AHCL 5 mg/ml soluzione per infusione, può essere sintomo della malattia da *Clostridium difficile*, la cui manifestazione più grave è la colite pseudomembranosa. Se si sospetta quest'ultima condizione, Levofloxacina AHCL 5 mg/ml soluzione per infusione deve essere sospesa immediatamente e i pazienti vanno trattati con terapie di sostegno associate o meno a terapia specifica (ad es. vancomicina orale). In questa situazione clinica sono controindicati i prodotti che inibiscono la peristalsi.

Pazienti predisposti ad attacchi epilettici
La levofloxacina soluzione pe infusione è controindicata in pazienti con anamnesi di epilessia e, come per altri chinolonici, deve essere usata con estrema cautela in pazienti predisposti ad attacchi convulsivi, come i soggetti con lesioni pregresse del sistema nervoso centrale, o in trattamento concomitante con fenbufene e FANS simili, oppure farmaci che riducono la soglia convulsiva cerebrale, come la

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

teofillina (vedere sezione 4.5.). In caso di attacchi convulsivi, il trattamento con levofloxacina deve essere interrotto.

Pazienti con carenza di Glucosio-6-fosfato-deidrogenasi
I pazienti con difetti latenti o effettivi per l'attività della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi possono andare incontro a reazioni emolitiche quando vengono trattati con antibatterici della classe dei chinoloni e pertanto la levofloxacina va somministrata con cautela.

Pazienti con insufficienza renale
Poiché la levofloxacina viene escreta principalmente per via renale, la dose di Levofloxacina AHCL 5 mg/ml soluzione per infusione deve essere opportunamente aggiustata nei pazienti con insufficienza renale (vedere anche sezione 4.2).

Reazioni di ipersensibilità
La levofloxacina può causare reazioni di ipersensibilità gravi e potenzialmente fatali (ad es. dall'angioedema fino allo shock anafilattico), in casi isolati anche dopo la dose iniziale (vedere sezione 4.8). I pazienti devono immediatamente sospendere il trattamento e contattare il proprio medico o il pronto soccorso che adotterà opportuni trattamenti d'emergenza.

Ipoglicemia
Come per tutti i chinoloni, è stata segnalata ipoglicemia, solitamente in pazienti diabetici che sono in trattamento concomitante con ipoglicemizzanti orali (es., glibenclamide) o con insulina. In questi pazienti diabetici è consigliato un attento monitoraggio della glicemia. Si raccomanda di monitorare attentamente la glicemia in questi pazienti diabetici. (vedere sezione 4.8).

Prevenzione della fotosensibilizzazione
Per quanto la fotosensibilizzazione sia molto rara con la levofloxacina, si raccomanda ai pazienti di non esporsi senza necessità a luce solare intensa o a raggi U.V. artificiali (ad es. lampada solare, solarium) per prevenire la fotosensibilizzazione.

Pazienti in trattamento con antagonisti della vitamina K
A causa di un possibile incremento nei 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. warfarina), i test di coagulazione devono essere monitorati quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente (vedere anche sezione 4.5).

Reazioni psicotiche
Nei pazienti che assumono chinoloni, inclusa la levofloxacina, sono state segnalate reazioni psicotiche. Queste, in casi molto rari, sono progredite a pensieri suicidi e comportamenti autodistruttivi - talvolta anche dopo una singola dose di levofloxacina (vedere sezione 4.8). Nel caso in cui il paziente sviluppi queste reazioni, si deve interrompere la levofloxacina e si devono istituire misure appropriate. Si raccomanda attenzione nel caso che la levofloxacina debba essere somministrata a pazienti psicotici o con precedenti di malattie psichiatriche.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie cardiache

Si deve usare cautela quando si usano fluorochinoloni, inclusa la levofloxacina, in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT come ad esempio:
- sindrome congenita dell' intervallo QT prolungato;
- uso concomitante di medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (ad es. antiaritmici della classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici);
- squilibri elettrolitici (ad esempio ipopotassiemia,, ipomagnesiemia);
- anziani;
- patologie cardiache (es. insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia).

(Vedere ai paragrafi 4.2 *Anziani*, 4.5, 4.8, 4.9).

Neuropatie periferiche
Nei pazienti che assumono fluorochinoloni, levofloxacina compresa, è stata segnalata neuropatia periferica sensoriale o sensomotoria, che può avere insorgenza repentina. Il trattamento con la levofloxacina deve essere interrotto se il paziente presenta sintomi di neuropatia, onde prevenire lo sviluppo di una condizione irreversibile.

Oppiacei
Nei pazienti trattati con levofloxacina, la determinazione degli oppiacei nelle urine può causare falsi risultati positivi. Per confermare la positività può essere necessario eseguire l'analisi con un metodo più specifico.

Patologie epatobiliari
Sono stati descritti casi di necrosi epatica fino all'insufficienza epatica potenzialmente letale, a seguito di trattamento con levofloxacina, soprattutto in pazienti affetti da gravi malattie pregresse, come ad esempio sepsi (vedere sezione 4.8). E' necessario avvertire i pazienti di interrompere il trattamento e di contattare il medico curante nel caso in cui si manifestino segni e sintomi di sofferenza epatica, come ad esempio anoressia, ittero, urine scure, prurito o addome sensibile alla palpazione.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti
Questo medicinale contiene 7,7 mmol (177,1 mg) di sodio per 50 ml e 15,4 mmol (354,2 mg) di sodio per 100 ml. Di questo va tenuto conto nel caso di pazienti che seguono diete a basso tenore di sodio e nei casi in cui è necessaria una restrizione nell'apporto dei liquidi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Teofillina, fenbufene o antinfiammatori non steroidei simili

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Le concentrazioni di levofloxacina erano del 13% più elevate in presenza di fenbufene che se somministrata da sola.

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

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

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

Effetto della Levofloxacina AHCL 5 mg/ml soluzione per infusione 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 combinazione con un antagonista della vitamina K (es. warfarina). Pertanto, si devono monitorare i test di coagulazione nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K (vedere sezione 4.4).

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gravidanza
Gli studi di riproduzione sugli animali non hanno evidenziato problemi specifici. Tuttavia, in assenza di dati nell'uomo ed a causa dei rischi sperimentali di danno da fluorochinolonici alle cartilagini sottoposte a carico dell'organismo in crescita, Levofloxacina AHCL 5 mg/ml soluzione per infusione non deve essere impiegata in gravidanza (vedere sezioni 4.3 e 5.3)

Allattamento
In assenza di dati nell'uomo ed a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinolonici alle cartilagini sottoposte a carico dell'organismo in crescita, Levofloxacina AHCL 5 mg/ml soluzione per infusione non deve essere impiegata dalle pazienti in fase di allattamento (vedere sezioni 4.3 e 5.3).

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

La levofloxacina ha un effetto minimo o moderato sulla capacità di guidare e di utilizzare macchinari. Alcuni effetti indesiderati della levofloxacina (es. capogiri, vertigini, sonnolenza, turbe visive) (vedere sezione 4.8) possono alterare la capacità di concentrazione e di reazione e quindi possono costituire un rischio in situazioni dove tali capacità sono indispensabili (durante la guida di automobili e l'uso di macchine).

4.8 Effetti indesiderati

Le informazioni sono riconducibili a studi clinici effettuati su più di 5000 pazienti e ad esperienze di post-marketing.

Le reazioni avverse di seguito riportate sono descritte in accordo alla classificazione sistemico-organica MedDRA.

Sono stati utilizzati i seguenti valori di frequenza: molto comuni (≥1/10), comuni (≥1/100, <1/10), non comuni (≥1/1000, ≤1/100), rari (≥1/10000, ≤1/1000), molto rari (≤1/10000), non noti (non valutabile in base ai dati disponibili).

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

Infezioni ed infestazioni
Non comuni: infezione micotica (e proliferazione di altri microrganismi resistenti)

Patologie del sistema emolinfopoietico
Non comuni: Leucopenia, eosinofilia
Rare: Trombocitopenia, neutropenia
Molto rare: Agranulocitosi
Non note: Pancitopenia, anemia emolitica

Disturbi del sistema immunitario
Molto rari: Shock anafilattico (vedere paragrafo 4.4)
Le reazioni anafilattiche e anafilattoidi possono qualche volta manifestarsi anche dopo la prima somministrazione

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non noti: ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Non comuni: Anoressia
Molto rari: ipoglicemia particolarmente nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi psichiatrici
Non comuni: Insonnia, nervosismo
Rari: Reazioni psicotiche, depressione, stato confusionale, agitazione, ansia
Molto rari: reazioni psicotiche con comportamenti autolesivi compresi ideazione o atti suicidi (vedere paragrafo 4.4), allucinazioni

Patologie del sistema nervoso
Non comuni: vertigini, cefalea, sonnolenza
Rare: convulsioni, tremori, parestesie
Molto rare: neuropatia periferica sensoriale o sensomotoria, disgeusia inclusa ageusia, parosmia inclusa anosmia

Patologie dell'occhio
Molto rare: disturbi della vista

Patologie dell'orecchio e del labirinto
Non comuni: Vertigini
Molto rare: Riduzione dell'udito
Non note: Tinnito

Patologie cardiache
Rare: Tachicardia
Non note: Aritmia ventricolare e torsioni di punta (particolarmente in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento dell' intervallo QT), ECG con prolungamento dell' intervallo QT (vedere paragrafo 4.4 e 4.9)

Patologie vascolari
Comuni: flebiti
Rare: ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Rare: broncospasmo, dispnea
Molto rare: polmonite allergica

Patologie gastrointestinali
Comuni: Diarrea, nausea
Non comuni: Vomito, dolore addominale, dispepsia, flatulenza, costipazione
Rare: Diarrea con perdite ematiche che in casi molto rari può essere segnale di un enterocolite, inclusa la colite pseudomembranosa

Patologie epatobiliari
Comuni: aumento degli enzimi epatici (ALT - AST, fosfatasi alcalina, GGT)
Non comuni: aumento della bilirubina ematica

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Molto rare: epatiti
Non note: con levofloxacina sono stati riportati casi di ittero e gravi lesioni epatiche, inclusi casi di insufficienza epatica acuta, essenzialmente in pazienti con gravi patologie preesistenti (vedere paragrafo 4.4)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Non comuni: Rash, prurito
Rare: orticaria
Molto rare: edema angioneurotico, reazioni di fotosensibilità
Non note: necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, iperidrosi,
Le reazioni muco-cutanee possono qualche volta manifestarsi anche dopo la prima somministrazione.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo
Rare: disturbi a carico dei tendini (vedere paragrafo 4.4), compresa tendinite (es. tendine di Achille), artralgia, mialgia
Molto rare: rottura del tendine (vedere paragrafo 4.4). Questo effetto indesiderato può verificarsi entro 48 ore dall'inizio del trattamento ed essere bilaterale, indebolimento muscolare che può risultare di particolare rilevanza in soggetti affetti da miastenia grave.
Non note: Rabdomiolisi

Patologie renali ed urinarie
Non comuni: aumento della creatinina ematica
Molto rare: insufficienza renale acuta (ad esempio dovuta a nefrite interstiziale)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comuni: arrossamento nel sito dell'iniezione
Non comuni: Astenia
Molto rare: Piressia
Non note: Dolore (incluso mal di schiena, dolore toracico e alle estremità)

Altri effetti indesiderati associati con la somministrazione di fluorochinolonici includono:

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

4.9 Sovradosaggio

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

In caso di sovradosaggio, il trattamento da praticare è sintomatico. Deve essere effettuato un monitoraggio elettrocardiografico (ECG) per la possibilità di

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

prolungamento dell'intervallo QT. L'emodialisi, inclusa la dialisi peritoneale e la dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD), non sono efficaci nel rimuovere la 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 farmaco racemico ofloxacina.

Meccanismo d'azione
In quanto agente antibatterico fluorochinolonico, la levofloxacina agisce sul complesso DNA-DNA-girasi e topoisomerasi IV.

Relazione PK/PD prevalente
Il grado di attività antibatterica 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
Il principale meccanismo di resistenza è dovuto ad una mutazione in gyr-A. *In vitro* c'è resistenza crociata tra levofloxacina ed altri fluorochinolonici. 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 breakpoint (mg/l), raccomandati dall'EUCAST per levofloxacina, 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:

Breakpoint clinici, espressi in MIC, per levofloxacina, consigliati dall'EUCAST (2009-04-07):

Patogeno	Sensibile	Resistente
Enterobatteriacee	≤ 1 mg/L	>2 mg/L
Pseudomonas spp.	≤ 1 mg/L	>2 mg/L
Acinetobacter spp.	≤ 1 mg/L	>2 mg/L
Staphylococcus spp.	≤ 1 mg/L	>2 mg/L
S.pneumoniae [1]	≤ 2 mg/L	>2 mg/L
Streptococcus A,B,C,G	≤ 1 mg/L	>2 mg/L
H.influenzae	≤ 1 mg/L	>1 mg/L

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

M.catarrhalis [2]		
Breakpoints non correlati alle specie[3]	≤ 1 mg/L	>2 mg/L

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

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

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

Spettro antibatterico

La prevalenza di resistenza può variare geograficamente e nel tempo per specie selezionate ed è auspicabile l'informazione locale sulla resistenza, in particolare durante il trattamento di infezioni gravi. Si raccomanda di richiedere consigli da uno specialista quando la prevalenza locale di patogeni resistenti è tale che l'utilità del farmaco per almeno alcune delle infezioni è dubbia.

MICROORGANISMI COMUNEMENTE SENSIBILI

Batteri aerobici Gram-positivi
*Staphylococcus aureus** sensibile alla meticillina
Staphylococcus saprophyticus
Streptococchi, gruppo C e G
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae **
*Streptococcus pyogenes **

Batteri aerobici Gram-negativi
Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae **
*Haemophilus para-influenzae **
Klebsiella oxytoca
*Klebsiella pneumoniae **
*Moraxella catarrhalis **
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Batteri anaerobici
Clostridium perfringens
Peptostreptococcus

Altri
Chlamydophila *pneumoniae* *
Chlamydophila *psittaci*
Chlamydia trachomatis
*Legionella pneumophila**
Mycoplasma pneumoniae *
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

SPECIEPER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUO' ESSERE UN PROBLEMA

Batteri aerobici Gram-positivi
*Enterococcus faecalis**
Staphylococcus aureus resistente alla meticillinat+
Staphylococcus haemolyticus resistente alla meticillina
Staphylococcus coagulase spp

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

Batteri anaerobici
Bacteroides fragilis
Bacteroides ovatus$
Bacteroides thetaiotamicron$
Bacteroides vulgatus$

* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili in condizioni cliniche approvate.
$ Sensibilità intermedia naturale
+ Più del 50% di resistenza

ORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI

Batteri aerobici Gram-positivi
Enterococcus faecium

Batteri aerobici Gram-negativi

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Burkholderia cepacia **Batteri anaerobici** *Bacteroides* *Clostridium difficile*

Altre informazioni

Le infezioni nosocomiali dovute a *P. aeruginosa* possono richiedere una terapia di combinazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Somministrata per via orale, levofloxacina è rapidamente e quasi completamente assorbita con un picco di concentrazione plasmatica che si ottiene in 1 ora. La biodisponibilità assoluta è pari al 100% circa.

Distribuzione
Il legame della levofloxacina con proteine sieriche è pari a circa il 30-40%. Dosi multiple di 500 mg somministrate una volta al giorno hanno dimostrato un accumulo trascurabile. C'è un accumulo modesto, ma prevedibile, di levofloxacina dopo somministrazione di 500 mg due volte al giorno. Lo stato stazionario viene raggiunto in circa 3 giorni.

Penetrazione nei tessuti e nei liquidi dell'organismo:

Penetrazione nella mucosa bronchiale e nei Liquidi degli Epiteli di Rivestimento (ELF)
Le massime concentrazioni di levofloxacina nella mucosa bronchiale e nei liquidi degli epiteli di rivestimento sono rispettivamente di 8,3 µg/g e 10,8 µg/ml dopo somministrazione di 500 mg per via orale. Queste vengono raggiunte dopo un'ora circa dalla somministrazione.

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

Penetrazione in vesciche
Il massimo della concentrazione di levofloxacina (circa 4 e 6,7 µg/ml) nel fluido delle vesciche viene raggiunto 2 e 4 ore dopo la somministrazione dopo 3 giorni di trattamento con 500 mg una volta o due volte al giorno, rispettivamente.

Penetrazione nel liquido cerebrospinale
La levofloxacina presenta una scarsa penetrazione nel fluido cerebrospinale.

Penetrazione nel tessuto prostatico

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Concentrazione nelle urine
Le concentrazioni medie nelle urine 8-12 ore dopo una dose singola per via orale di levofloxacina 150, 300 o 500 mg sono rispettivamente di 44 mg/l, 91 mg/l e 200 mg/l.

Biotrasformazione
La levofloxacina viene metabolizzata in percentuale molto bassa nei metaboliti desmetil-levofloxacina e levofloxacina N-ossido. Questi metaboliti costituiscono meno del 5% della dose escreta nelle urine. La levofloxacina è stabile dal punto di vista stereochimico e non è soggetta ad inversione chirale.

Eliminazione
La levofloxacina viene eliminata lentamente dal plasma in seguito a somministrazione orale o endovenosa ($t_{½}$: 6 - 8 h). L'escrezione è prevalentemente renale (> 85% della dose somministrata). Poiché non esistono differenze farmacocinetiche rilevanti in seguito a somministrazione orale o endovenosa, ciò suggerisce che queste due vie di somministrazione siano intercambiabili.

Linearità
Levofloxacina segue una farmacocinetica lineare entro un range da 50 a 600 mg.

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

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

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

Differenze tra i sessi
Analisi separate fra soggetti di sesso maschile e femminile hanno messo in evidenza delle differenze da piccole a marginali nella farmacocinetica di levofloxacina. Non è stato dimostrato che queste differenze abbiano rilevanza clinica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

I valori della dose letale mediana (LD_{50}) ottenuti nei topi e nei ratti dopo somministrazione intravenosa di levofloxacina erano nell'intervallo da 250-400 mg/kg; nei cani il valore di LD_{50} era circa di 200 mg/kg, con il decesso di uno dei due animali che avevano ricevuto questa dose.

Tossicità di dosi ripetute
Sono stati condotti studi della durata di un mese con somministrazione intravenosa nel ratto (20, 60, 180 mg/kg/die) e nella scimmia (10, 25, 63 mg/kg/die) e uno studio di tre mesi è stato condotto nel ratto (10, 30, 90 mg/kg/die).

Il "No Observed Adverse Effect Levels" (NOEL) negli studi sul ratto è stato determinato a 20 e 30 mg/kg/die rispettivamente nello studio a un mese e a tre mesi. Depositi cristallini nelle urine sono stati osservati in entrambi gli studi a dosi di 20 mg/kg/die e superiori. Dosi elevate (180 mg/kg/die per 1 mese o 30 mg/kg/die e maggiori per 3 mesi) diminuivano leggermente il consumo di cibo e la crescita ponderale. L'esame ematologico mostrava una riduzione degli eritrociti e un aumento dei leucociti e dei reticolociti al termine dello studio di 1 mese, ma non alla fine di quello da 3 mesi.

Il NOEL nello studio sulle scimmie è stato collocato a 63 mg/kg/die con solo piccole riduzioni nell'assunzione di cibo e acqua osservate a questa dose.

Tossicità riproduttiva
La levofloxacina non ha manifestato compromissione della fertilità o della riproduzione nel ratto in dosi fino a 360 mg/kg/die somministrate per via orale o a dosi fino a 100 mg/kg/die somministrate per via endovenosa.

Levofloxacina non è teratogenica nei ratti in dosi fino a 810 mg/kg/die per via orale, o in dosi fino a 160 mg/kg/die per via endovenosa. Nel coniglio non sono stati rilevati effetti teratogeni a seguito della somministrazione di dosi fino a 50 mg/kg/die per via orale o fino a 25 mg/kg/die per via intravenosa. La levofloxacina non ha dimostrato effetti sulla fertilità ed il solo effetto sui feti era il ritardo della maturazione come risultato della tossicità materna.

Genotossicità
La 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 a dosi di 100 µg/ml e superiori, in assenza di attivazione metabolica. I test *in vivo* (micronucleo, scambio tra cromatidi fratelli, sintesi di DNA non programmata, test del dominante letale) non hanno evidenziato alcun potenziale genotossico.

Potenziale fototossico
Studi sul topo dopo somministrazione orale o endovenosa hanno mostrato che la levofloxacina esercita un'attività fototossica solo a dosi molto elevate. La levofloxacina non ha mostrato potenziale attività genotossica nei test di fotomutagenesi mentre ha ridotto lo sviluppo dei tumori nei test di fotocancerogenesi.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Potenziale cancerogeno
Nessuna indicazione di potenziali effetti cancerogeni è stata osservata negli studi sul ratto trattato a dosi orali di 0, 10, 30 and 100 mg/kg/die per due anni.

Tossicità articolare
Come per gli altri fluorochinolonici, la levofloxacina ha evidenziato alcuni effetti sulle cartilagini (formazione di vesciche e cavità) nei ratti e nei cani. I sintomi erano più marcati negli animali giovani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Eccipienti

Sodio cloruro,
Acido cloridrico (per la regolazione del pH) ,
Sodio idrossido (per la regolazione del pH),
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Levofloxacina AHCL 5 mg/ml soluzione per infusione non deve essere mescolata ad eparina o soluzioni alcaline (ad es. sodio bicarbonato).
Questo farmaco non deve essere mescolato con altri medicinali eccetto quelli menzionati nella sezione 6.6.

6.3 Periodo di validità

Validità del prodotto confezionato per la vendita: 30 mesi
Validità del prodotto dopo la rimozione dalla confezione esterna: 24 ore (in condizioni di illuminazione indiretta o artificiale)

Validità a seguito di ulteriore diluzione con soluzioni compatibili: la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 8 ore a 25 ºC.

Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura/diluizione elimini il rischio di contaminazione microbica, il prodotto andrebbe usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore..

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere la sacca nella sua confezione per proteggere il contenuto dalla luce.
Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere sezione 6.3.

6.5 Natura e contenuto della confezione

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

E' possibile che non tutte le confezioni vengano commercializzate.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione per la somministrazione:

1. Esaminare la sacca prima dell'uso. Deve venire utilizzata solo se la soluzione è limpida e di color giallo-verdolino, virtualmente priva di particelle.

2. Tenere la sacca di plastica con le porte di immissione rivolte verso l'alto.

3. Torcere e staccare il cappuccio protettivo dalla porta di immissione

4. Inserire l'ago del set per endovena nella porta di immissione con un movimento rotatorio.

5. Appendere la sacca alla piantana.

Per lo schema consultare la confezione del prodotto

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

esclusivamente per uso singolo. La soluzione non utilizzata va eliminata.

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

sodio cloruro 9 mg/ml (0,95%),
glucosio 50 mg/ml (5%),
glucosio 25 mg/ml (2,5%) in soluzione di Ringer.

Vedere la sezione 6.2 per le incompatibilità.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle normative locali vigenti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Italia S.r.l.
Largo Esterle 4
20052 Monza (MB)

8. NUMERO(I) DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"5 mg/ml soluzione per infusione" 1 sacca da 50 ml AIC 040099018
"5 mg/ml soluzione per infusione" 5 sacche da 50 ml AIC 040099020
"5 mg/ml soluzione per infusione" 20 sacche da 50 ml AIC 040099032

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

"5 mg/ml soluzione per infusione" 1 sacca da 100 ml AIC 040099044
"5 mg/ml soluzione per infusione" 5 sacche da 100 ml AIC 040099057
"5 mg/ml soluzione per infusione" 20 sacche da 100 ml AIC 040099069/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Maggio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2013

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei 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).