

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEVOFLOXACINA KEIRONPHARMA 5 mg/ml soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA-E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione per infusione contiene 5 mg di levofloxacinina come levofloxacinina emidrata.

Ogni sacca da 100 ml di soluzione per infusione contiene 500 mg di levofloxacinina come levofloxacinina emidrata.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 0,15 mmol (3,5mg) di sodio (come cloruro)  
100 ml di soluzione per infusione contengono 15.4 mmol (354,2 mg) di sodio (come cloruro)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione chiara di colore giallo-verdognolo libera da particelle.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Negli adulti Levofloxacinina Keironpharma è indicata nel trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

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

Nelle Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, Levofloxacinina Keironpharma deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni è considerato inadeguato.

- Pielonefrite acuta e infezioni complicate delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4)
- Prostatite batterica cronica.

Prestare attenzione alle linee guida ufficiali sull'uso corretto degli agenti antibatterici.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Levofloxacinina Keironpharma 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 (Levofloxacinina 250 o 500 mg compresse), tenendo conto delle condizioni del paziente. Data la bioequivalenza della forma orale e parenterale, può essere utilizzato lo stesso dosaggio.

#### Posologia

Sono raccomandate le seguenti dosi di Levofloxacinina Keironpharma:

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

<b>Indicazioni</b>	<b>Dosi giornaliere</b> <i>(in relazione alla gravità)</i>	<b>Durata del trattamento<sup>1</sup></b> <i>(in relazione alla gravità)</i>
Polmonite acquisite in comunità	500 mg una o due volte al giorno	7 - 14 giorni

Pielonefrite acuta	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 cute e dei tessuti molli	500 mg una o due volte al giorno	7-14 giorni

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

#### Popolazioni speciali

*Pazienti con funzionalità renale compromessa (Clearance della creatinina  $\leq$  50 ml/min)*

Clearance della creatinina	Dosi		
	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	dosi successive: 125 mg/24h	dosi successive: 250 mg/24h	dosi successive: 250 mg/12h
19 - 10 ml/min	dosi successive: 125 mg/48h	dosi successive: 125 mg/24h	dosi successive: 125 mg/12h
< 10 ml/min (incluse emodialisi e dialisi peritoneale ambulatoriale continua*)	dosi successive: 125 mg/48h	dosi successive: 125 mg/24h	dosi successive: 125 mg/24h

\* Non sono richieste dosi aggiuntive dopo emodialisi o dialisi peritoneale ambulatoriale continua.

#### Funzionalità epatica compromessa

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

#### Anziani

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

#### Popolazione pediatrica

Levofloxacina Keironpharma è controindicata nei bambini e negli adolescenti nel periodo della crescita (fino a 18 anni vedere paragrafo 4.3" Controindicazioni").

#### Modo di somministrazione

Levofloxacina 5mg/ml soluzione per infusione deve essere somministrato 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 Levofloxacina 250 mg o 60 minuti per la soluzione per infusione di Levofloxacina 500 mg (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

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 Keironpharma soluzione per infusione non deve essere somministrata:

- a pazienti che abbiano manifestato ipersensibilità alla levofloxacin o a qualunque altro chinolonico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- a pazienti epilettici,
- a pazienti con anamnesi di affezioni tendinee correlate alla somministrazione di chinolonici,
- a bambini o adolescenti nel periodo della crescita (fino a 18 anni),
- durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento")
- donne che allattano al seno (vedere paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento")

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

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

##### *Rischi di resistenza*

È 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 a meno 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.

##### *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 250 mg o 60 minuti per la soluzione per infusione di Levofloxacin 500 mg. È 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 levofloxacina (l'isomero levogiro della ofloxacina) l'infusione deve essere immediatamente interrotta.

#### *Tendinite e rottura del tendine*

Tendiniti e rotture di tendine (in particolare, ma non solo, a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterali, possono manifestarsi già entro 48 ore dopo l'inizio del trattamento con chinoloni e fluorochinoloni e sono state segnalate fino a diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. Il rischio di tendinite e rottura di tendine è maggiore nei pazienti anziani, nei pazienti con compromissione renale, nei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi e in quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi. Pertanto, l'uso concomitante di corticosteroidi deve essere evitato. Ai primi segni di tendinite (per es. gonfiore con dolore, infiammazione), il trattamento con Levofloxacina deve essere interrotto e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. L'arto o gli arti affetti devono essere adeguatamente trattati (per es. immobilizzazione). I corticosteroidi non devono essere usati in presenza di segni di tendinopatia.

#### *Malattia da Clostridium difficile*

Se si manifesta una diarrea, in particolare se grave, persistente e/o con sanguinamento, durante o dopo la terapia con Levofloxacina Keironpharma, questa può essere sintomatica della malattia da *Clostridium difficile* (CDAD). La severità della CDAD può variare in un range da lieve a pericolosa per la vita; la forma più grave è la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.8). È pertanto importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che sviluppano diarrea grave durante o dopo il trattamento con 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 ad 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, come i soggetti con lesioni preesistenti del sistema nervoso centrale o i pazienti che ricevono terapie concomitanti con fenbufen e FANS simili, oppure farmaci come la teofillina che riducono la soglia convulsiva cerebrale (vedere paragrafo 4.5 "interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione") In caso di convulsioni (vedere paragrafo 4.8) il trattamento con levofloxacina 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 la levofloxacina in questo tipo di pazienti, deve essere monitorato il potenziale verificarsi di emolisi.

#### *Pazienti con compromissione renale*

Poiché la levofloxacina viene escreta principalmente per via renale, le dosi di Levofloxacina Keironpharma devono essere opportunamente adattate in caso di

compromissione renale (vedere paragrafo 4.2 “Posologia e modo di somministrazione”)

#### *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 “Effetti indesiderati”). I pazienti devono immediatamente sospendere il trattamento e contattare il proprio medico o recarsi al pronto soccorso in modo che vengano adottati opportuni trattamenti di emergenza.

#### *Reazioni bollose severe*

Con levofloxacin 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 levofloxacin 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 levofloxacin 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 la levofloxacin, 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 levofloxacin (vedere paragrafo 4.8 “Effetti indesiderati”). Nel caso in cui il paziente sviluppi queste reazioni, si deve interrompere la levofloxacin e si devono istituire misure appropriate. Si raccomanda attenzione nel caso in cui si debba utilizzare levofloxacin nei pazienti psicotici o nei pazienti con precedenti di malattia psichiatrica.

#### *Prolungamento dell'intervallo QT*

Si deve prestare particolare attenzione quando si utilizzano i fluorochinoloni, inclusa levofloxacin, in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT come per esempio:

- sindrome congenita del QT lungo
- assunzione concomitante di farmaci che sono noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- squilibrio elettrolitico non corretto (ad esempio ipokaliemia, ipomagnesiemia),

- patologia cardiaca (per esempio insufficienza cardiaca, infarto del miocardico, bradicardia)
- i pazienti anziani e le donne potrebbero essere più sensibili ai medicinali che prolungano il QTc. Pertanto, si deve prestare particolare attenzione quando si somministrano i fluorichinoloni, inclusa levofloxacina, in queste popolazioni (vedere paragrafi 4.2 Anziani, 4.5, 4.8, 4.9).

#### *Neuropatia periferica*

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

#### *Interferenza con le analisi di laboratorio*

Nei pazienti trattati con levofloxacina, 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.

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

#### *Patologie epatobiliari*

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

#### *Esacerbazione della miastenia gravis*

I fluorochinoloni, inclusa levofloxacina, hanno attività bloccante neuromuscolare e possono esasperare la debolezza muscolare in pazienti con miastenia gravis. Durante la commercializzazione, reazioni avverse gravi, incluso decesso e necessità di supporto respiratorio, sono state associate all'uso di fluorochinoloni in pazienti con miastenia gravis. Levofloxacina non è raccomandata in pazienti con anamnesi di miastenia gravis.

#### *Disturbi della vista*

Se la vista diventa compromessa o se si verifica qualsiasi effetto sugli occhi, si deve consultare immediatamente un medico oculista.

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

Casi molto rari di reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (muscoloscheletrico, nervoso, psichiatrico e sensorio), sono stati segnalati in pazienti che ricevevano chinoloni e fluorochinoloni, indipendentemente dall'età e da fattori di rischio preesistenti. La somministrazione di Levofloxacina deve essere interrotta immediatamente ai primi segni o sintomi di

qualsiasi reazione avversa grave e i pazienti devono essere avvisati di consultare il medico prescrittore.

#### *Contenuto di sodio*

Questo medicinale contiene 354,2 mg di sodio per ciascuna sacca infusionale da 100 ml equivalente a 17,7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto

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

#### **Effetto di altri prodotti medicinali su Levofloxacin Keironpharma Teofillina, fenbufen o antiinfiammatori non steroidei simili**

In uno studio clinico non sono state evidenziate interazioni farmacocinetiche tra levofloxacin e teofillina. Tuttavia una marcata riduzione della soglia convulsiva può verificarsi quando i chinolonici vengono somministrati in concomitanza con teofillina, FANS o altri agenti capaci di ridurre tale soglia. In presenza di fenbufen le concentrazioni di levofloxacin sono risultate del 13% più elevate di quelle osservate somministrando il farmaco da solo.

#### **Probenecid e cimetidina**

Probenecid e cimetidina hanno dimostrato un effetto statisticamente significativo sulla eliminazione della levofloxacin. La clearance renale della levofloxacin è risultata ridotta del 24% con cimetidina e del 34% con probenecid. Questo avviene perché entrambi i farmaci 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. Specialmente nei pazienti con compromissione renale si richiede particolare cautela in caso di contemporanea somministrazione di levofloxacin con farmaci che possono modificare la secrezione tubulare renale come probenecid e cimetidina.

#### **Altre informazioni rilevanti**

Sono stati condotti studi di farmacologia clinica per investigare possibili interazioni farmacocinetiche tra levofloxacin e farmaci comunemente prescritti. La farmacocinetica della levofloxacin non era alterata a livelli clinicamente rilevanti quando veniva somministrata assieme ai seguenti farmaci: carbonato di calcio, digossina, glibenclamide e ranitidina.

### **Effetto di Levofloxacin Keironpharma su altri medicinali**

#### **Ciclosporina**

L'emivita della ciclosporina risulta aumentata del 33% quando somministrata in concomitanza con 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 notoriamente noti per prolungare l'intervallo QT**

La levofloxacin, come altri fluorochinoloni, deve essere utilizzata con cautela in pazienti notoriamente con fattori di rischio noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici) (vedere paragrafo 4.4).

### **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**

Visono dati limitati sull'uso di levofloxacin 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 fluorochinolonici alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita, Levofloxacin non deve essere impiegata in gravidanza (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni" e paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

### **Allattamento**

Levofloxacin Keironpharma è controindicata 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 fluorochinolonici alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita, levofloxacin 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 della levofloxacin es. capogiri, vertigini, sonnolenza, disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati") possono alterare la capacità di concentrazione e di reazione del paziente con conseguente rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (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 5000 pazienti e ad una vasta esperienza 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 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 noto: frequenza non valutabile in base ai dati disponibili.

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



<b>Classificazi one per sistemi e organi</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10.000, &lt;1/1.000)</b>	<b>Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili)</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		Infezione micotica inclusa infezione da Candida  Patogeni resistenti		
<b>Patologie del sistema emolinfopoi etico</b>		Leucopenia  Eosinofilia	Trombocitopenia Neutropenia	Pancitopenia  Agranulocitosi  Anemia emolitica
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Angioedema  Ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Shock anafilattico <sup>a</sup>  Shock anafilattoide <sup>a</sup> (vedere paragrafo 4.4)
<b>Disturbi del metabolism o e della nutrizione</b>		Anoressia	Ipoglicemia particolarmente nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4)	Iperglicemia Coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4)
<b>Disturbi psichiatrici*</b>	Insonnia	Ansia  Stato confusionale e  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)

<b>Classificazi one per sistemi e organi</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10.000, &lt;1/1.000)</b>	<b>Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili)</b>
<b>Patologie del sistema nervoso*</b>	Cefalea  Capogiri	Sonnolenza  Tremori  Disgeusia	Convulsioni (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)  Parestesie	Neuropatia periferica sensoriale (vedere paragrafo 4.4)  Neuropatia periferica senso motoria (vedere paragrafo 4.4)  Parosmia inclusa anosmia  Discinesia  Disordini extrapiramidali  Ageusia  Sincope  Ipertensione intracranica benigna
<b>Patologie dell'occhio*</b>			Disturbi della vista quali visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)	Perdita temporanea della vista (vedere paragrafo 4.4), uveite
<b>Patologie dell'orecchi o e del labirinto*</b>		Vertigini.	Tinnito	Perdita dell'udito  Riduzione dell'udito

<b>Classificazi one per sistemi e organi</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10.000, &lt;1/1.000)</b>	<b>Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili)</b>
<b>Patologie cardiache</b>			Tachicardia Palpitazioni	Tachicardia ventricolare che può portare ad arresto cardiaco. Aritmia ventricolare e torsioni di punta (riportate soprattutto in pazienti con fattori di rischio per un prolungamento dell'intervallo QT) elettrocardiogramma con prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)
<b>Patologie vascolari</b>	Flebite		Ipotensione	
<b>Patologie respiratorie , toraciche e mediastinic he</b>		Dispnea		Broncospasmo  Polmonite allergica
<b>Patologie gastrointes tinali</b>	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
<b>Patologie epatobiliari</b>	Aumento degli enzimi epatici (ALT - AST, fosfatasi alcalina, GGT).	Aumento della bilirubina ematica		Ittero e gravi lesioni epatiche, inclusi casi di insufficienza epatica acuta letale, essenzialmente in pazienti con gravi patologie preesistenti (vedere paragrafo 4.4)  Epatite

<b>Classificazi one per sistemi e organi</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100</math>, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1.000</math>, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (<math>\geq 1/10.000</math>, &lt;1/1.000)</b>	<b>Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili)</b>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutane o<sup>b</sup></b>		Rash  Prurito  Orticaria  Iperidrosi		Necrolisi epidermica tossica  Sindrome di Stevens- Johnson  Eritema multiforme  Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)  Vasculite leucocitoclastica  Stomatite
<b>Patologie del sistema muscolo- scheletrico e del tessuto connettivo*</b>		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 paragrafo 4.4)	Rabdomiolisi  Rottura del tendine (es. tendine di Achille) (vedere paragrafi 4.3. e 4.4)  Rottura dei legamenti  Rottura muscolare  Artrite
<b>Patologie renali ed urinarie</b>		Aumento della creatinina ematica	Insufficienza renale acuta (ad esempio dovuta a nefrite interstiziale)	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministr azione*</b>	Reazioni nel sito di infusione (dolore, arrossame nto)	Astenia	Piressia	Dolore (incluso mal di schiena, dolore toracico e alle estremità)

<sup>a</sup> Le reazioni anafilattiche e anafilattoidi possono qualche volta manifestarsi anche dopo la prima somministrazione.

<sup>b</sup> Le reazioni muco-cutanee possono qualche volta manifestarsi anche dopo la prima somministrazione

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

### **Altri effetti indesiderati associati alla somministrazione di fluorochinoloni includono:**

- attacchi di porfiria in pazienti con porfiria.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

## **4.9 Sovradosaggio**

In accordo con gli studi di tossicità sull'animale o con gli studi di farmacologia clinica condotti con dosi superiori alle dosi terapeutiche, i sintomi più importanti che si manifestano dopo sovradosaggio acuto con levofloxacina sono quelli a livello del Sistema Nervoso Centrale quali: confusione, capogiri, compromissione della coscienza, attacchi convulsivi, prolungamento dell'intervallo QT e reazioni gastrointestinali quali: nausea, erosioni della mucosa. Nell'esperienza dopo la commercializzazione del medicinale sono stati osservati effetti a carico del sistema nervoso centrale inclusi stato confusionale, convulsioni, allucinazioni e tremore.

Nel caso di sovradosaggio, si deve intervenire con un trattamento sintomatico. Si deve effettuare un monitoraggio con ECG, 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 la levofloxacina. Non sono noti antidoti specifici.

## **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici chinoloni, fluorochinoloni

Codice ATC: J01MA 12

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

### Meccanismo d'azione

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

### Relazione PK/PD

Il grado di attività antibatterica di levofloxacinina dipende dal rapporto tra la massima concentrazione sierica (Cmax) o l'area sotto la curva (AUC) e la minima concentrazione inibente (MIC).

### Meccanismo di resistenza

La resistenza a levofloxacinina 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 levofloxacinina. In vitro c'è resistenza crociata tra la levofloxacinina ed altri fluorochinoloni. Per il particolare meccanismo di azione non c'è generalmente resistenza crociata tra la levofloxacinina ed altre classi di agenti antibatterici.

### Breakpoint

I valori di MIC breakpoint (mg/l), raccomandati dall'EUCAST per levofloxacinina, in base ai quali si distinguono i microrganismi sensibili da quelli con sensibilità intermedia e quelli con sensibilità intermedia dai resistenti, sono riportati nella tabella di seguito:

Breakpoints clinici, espressi in MIC, per levofloxacinina, raccomandati dall'EUCAST (20-06-2006):

<i>Patogeno</i>	<i>Sensibile</i>	<i>Resistente</i>
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> (1)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>H. influenzae</i> - M. <i>catharralis</i> (2)	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Breakpoint non-specie correlati(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 breakpoints 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 soprattutto sulla base di dati di

farmacocinetica/farmacodinamica e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC di specifiche specie. 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 sono un buon target (*Enterococcus*, *Neisseria*, anaerobi Gram negativi).

Nella tabella di seguito sono riportati i breakpoints per levofloxacinina, raccomandati dal CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute, precedentemente chiamato NCCLS), che distinguono i microrganismi sensibili da quelli con sensibilità intermedia e quelli con sensibilità intermedia dai resistenti, espressi come valori di MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) e come aloni di inibizione su disco (diametro della zona di inibizione in mm utilizzando un disco da 5 $\mu\text{g}$  di levofloxacinina).

Breakpoints espressi in MIC e aloni di inibizione, per levofloxacin raccomandati dal CLSI (M100-S17,2007)

<i>Patogeno</i>	<i>Sensibile</i>	<i>Resistente</i>
Enterobacteriaceae	≤ 2 µg/ml - ≥ 17 mm	≥ 8 µg/ml - ≤13 mm
Non Enterobacteriaceae	≤ 2 µg/ml - ≥ 17 mm	≥ 8 µg/ml - ≤13 mm
Acinetobacter spp.	≤ 2 µg/ml - ≥ 17 mm	≥ 8 µg/ml - ≤13 mm
Stenotrophomonas maltophilia	≤ 2 µg/ml - ≥ 17 mm	≥ 8 µg/ml - ≤13 mm
Staphylococcus spp.	≤ 1 µg/ml - ≥ 17 mm	≥ 4 µg/ml - ≤15 mm
Enterococcus spp.	≤ 2 µg/ml - ≥ 19 mm	≥ 8 µg/ml - ≤13 mm
H. influenzae - M. catharralis(1)	≤ 2 µg/ml - ≥ 17 mm	
Streptococcus pneumoniae	≤ 2 µg/ml - ≥ 17 mm	≥ 8 µg/ml - ≤13 mm
Strptococco beta emolitico	≤ 2 µg/ml - ≥ 17 mm	≥ 8 µg/ml - ≤13 mm

<sup>1</sup>L'assenza o la rara possibilità di comparsa di ceppi resistenti preclude la definizione di categorie di risultati oltre quella dei "sensibili". Per i ceppi che danno risultati che fanno pensare a una categoria "non sensibile", l'identificazione del microorganismo e i risultati del test di sensibilità antimicrobica devono essere confermati da un laboratorio di riferimento che utilizza il metodo di diluizione standrad del CLSI.

#### *Spettro antibatterico*

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.

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 prodotto in almeno alcuni tipi di infezioni.

#### **Specie comunemente sensibili**

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

*Staphylococcus aureus* \* *meticillini sensibile*

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococchi di gruppo C e G*

*Streptococcus agalactie*

*Streptococcus pneumoniae*\*

*Streptococcus piogene*\*

##### **Batteri Aerobi Gram-negativi**

*Burkholderia cepacia*\*\*

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*\*

*Haemophilus para-inflenzae*\*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*\*

*Moraxella catarrhalis*\*

*Pasteurella multocida*

*Proteus vulgaris*

*Providencia rettgeri*

##### **Batteri Anaerobi**

*Peptostreptococcus*

Altri  
Chlamydophila pneumonia\*  
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 agglomerans*  
*Enterobacter cloacae\**  
*Escherichia coli\**  
*Morganella morganii\**  
*Proteus mirabilis\**  
*Providencia stuartii*  
*Pseudomonas aeruginosa\**  
*Serratia marcescens\**

### **Batteri Anaerobi**

*Bacteroides fragilis*  
*Bacteroides ovatus\*\**  
*Bacteroides thetaiotaomicron\*\**  
*Bacteroides vulgatus\*\**  
*Clostridium difficile\*\**

\* l'efficacia clinica è stata dimostrata nei ceppi sensibili isolati nelle indicazioni cliniche approvate.

\*\* sensibilità intermedia naturale

Altre informazioni

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento**

Somministrata per via orale, la levofloxacina è rapidamente e quasi completamente assorbita con una concentrazione al picco plasmatico che si ottiene in 1 ora. La biodisponibilità assoluta è pari al 100% circa. Il cibo ha poco effetto sull'assorbimento della levofloxacina.

### **Distribuzione**



Il legame della levofloxacinina con proteine sieriche è pari a circa il 30-40%. Vi è un accumulo trascurabile, con dosi multiple di 500 mg somministrate una volta al giorno, mentre un accumulo modesto, ma prevedibile, di levofloxacinina si è riscontrato dopo somministrazione di 500 mg due volte al giorno. Lo steady-state viene raggiunto in circa 3 giorni.

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

#### ***Penetrazione nella mucosa bronchiale e nei liquidi degli epitelii di rivestimento***

Le massime concentrazioni di levofloxacinina nella mucosa bronchiale e nei liquidi degli epitelii di rivestimento sono rispettivamente di 8,3 µg/g e 10,8 µg/ml dopo somministrazione di 500 mg per via orale e si evidenziano dopo un'ora dalla somministrazione.

#### ***Penetrazione nel tessuto polmonare***

La concentrazione massima di levofloxacinina 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 superiore in modo consistente a quella plasmatica.

#### ***Penetrazione nel liquido di bolla***

Il massimo della concentrazione di levofloxacinina di circa 4 e 6,7 µg/ml nel liquido di bolla si raggiunge 2-4 ore dopo la somministrazione e dopo 3 giorni di trattamento con 500 mg una volta o due volte al giorno, rispettivamente.

#### ***Penetrazione nel liquido cerebro-spinale***

La levofloxacinina presenta una scarsa penetrazione nel liquido cerebro-spinale.

#### ***Penetrazione nel tessuto prostatico***

Dopo somministrazione orale di levofloxacinina 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 levofloxacinina 150, 300 o 500 mg sono rispettivamente di 44 mg/l, 91 mg/l e 200 mg/l.

#### ***Biotrasformazione***

La levofloxacinina viene metabolizzata in una piccola parte nel metabolita desmetillevofloxacinina e levofloxacinina N-ossido. Questi metaboliti si ritrovano pari ad un valore < 5% della dose escreta nelle urine. La levofloxacinina è stabile dal punto di vista stereochimico e non è soggetta ad inversione chirale.

#### ***Eliminazione***

In seguito a somministrazione orale ed endovenosa, la levofloxacinina viene eliminata dal plasma lentamente ( $t_{1/2}$  : 6-8 ore). L'escrezione è prevalentemente renale (> 85% della dose somministrata). 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 600 mg.

### **Soggetti con insufficienza renale**

La farmacocinetica della 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 <sub>CR</sub> (ml/min)	< 20	20 - 49	50 - 80
Cl <sub>R</sub> (ml/min)	13	26	57
t <sub>1/2</sub> (h)	35	27	9

### **Soggetti anziani**

Non vi sono differenze significative nella cinetica della 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 delle piccole e marginali differenze nella farmacocinetica della levofloxacinina. Non ci sono evidenze circa la rilevanza clinica di tali differenze.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### **Tossicità acuta**

La dose letale mediana (DL50) ottenuta nel topo e nel ratto dopo somministrazione endovenosa di levofloxacinina è risultata compresa tra 250-400 mg/kg, mentre nel cane è risultata di 200 mg/kg, con il decesso di uno dei due animali che hanno ricevuto tale dose.

### **Tossicità a dosi ripetute**

Studi della durata di 1 mese con somministrazione endovenosa sono stati condotti nel ratto (20, 60, 180 mg/kg/die) e nella scimmia (10, 25, 63 mg/kg/die) e della durata di 3 mesi nel ratto (10, 30, 90 mg/kg/die).

Negli studi sul ratto i NOELs (No Observed Adverse Effect Levels) sono stati calcolati pari a 20 e 30 mg/kg/die rispettivamente dopo 1 mese e 3 mesi di terapia.

Depositi cristallini nelle urine sono stati osservati in entrambi gli studi a dosi di 20 mg/die e oltre. Alte dosi (180 mg/kg/die somministrate per la durata di 1 mese o 30 mg/kg/die e oltre somministrate per la durata di 3 mesi) hanno provocato una lieve diminuzione del consumo di cibo e del peso corporeo. Gli esami ematologici hanno mostrato una riduzione degli eritrociti ed un incremento dei leucociti e dei reticolociti alla fine del primo mese di trattamento, ma non a 3 mesi.

Negli studi sulla scimmia, i NOELs sono stati calcolati pari a 63 mg/kg/die con solo una riduzione di secondaria importanza nel consumo di cibo e di acqua a tale dose.

### **Tossicità riproduttiva**

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

La levofloxacinina non si è dimostrata teratogena nei ratti a dosi di 810 mg/kg/die per via orale o a dosi di 160 mg/kg/die per via endovenosa. Effetti teratogeni non sono stati osservati nel coniglio trattato per via orale fino a dosi di 50 mg/kg/die o trattato per via endovenosa fino a dosi di 25 mg/kg/die. La levofloxacinina non ha effetti sulla

fertilità ed il solo effetto sul feto è stato il ritardo della maturazione come risultato della tossicità materna.

### **Genotossicità**

La 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 a dosi di 100 µg/ml ed oltre, in assenza di attivazione metabolica. I test in vivo (micronucleo, scambio dei cromatidi cellulari, sintesi del DNA non programmato, test letale dominante) non evidenziano alcun potenziale genotossico.

### **Potenziale fototossico**

Studi sul topo dopo somministrazione orale o endovenosa hanno evidenziato un'attività fototossica della levofloxacinina solo a dosi molto elevate. La levofloxacinina non mostra potenziale attività genotossica nei test di fotomutagenesi mentre riduce lo sviluppo dei tumori nei test di fotocarcinogenesi.

### **Potenziale carcinogeno**

Nessuna indicazione su una potenziale carcinogenicità è stata osservata negli studi sul ratto trattato a dosi di 0, 10, 30 e 100 mg/kg/die per due anni.

### **Tossicità alla cartilagine**

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

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro, sodio idrossido, acido cloridrico (q.b. a pH 4,8), acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Levofloxacinina Keironpharma non deve essere mescolata con eparina o con soluzioni alcaline (es. sodio bicarbonato).

Questo prodotto medicinale non deve essere mescolato con altri prodotti medicinali, ad eccezione di quelli elencati al paragrafo 6.6 "**Precauzioni per l'uso e la manipolazione**".

### **6.3 Periodo di validità**

Periodo di validità a confezionamento integro: 3 anni.

Periodo di validità dopo perforazione del tappo di gomma: uso immediato (vedere paragrafo 6.6 "**Precauzioni per l'uso e la manipolazione**").

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

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

Controllare la sacca prima dell'uso.

Esso deve essere utilizzato solamente se la soluzione è chiara e di fatto priva di particelle.

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

100 ml, sacca di polipropilene contenente 100 ml di soluzione per infusione.

LA sacca a sua volta è avvolta, sottovuoto, in un film di polipropilene. Sono disponibili confezioni da 1, 5, 10 e 20 sacche.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Levofloxacin Keironpharma 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.

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*

Levofloxacin Keironpharma è compatibile con le seguenti soluzioni per infusione:

- sodio cloruro 0,9%
- destrosio 5%
- destrosio 2,5% in soluzione Ringer
- soluzioni per la nutrizione parenterale (aminoacidi, carboidrati, elettroliti)

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

**Keironpharma S.r.l.** Via Aitoro 16/C - 84091 Battipaglia (SA)

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

Levofloxacin Keironpharma 5 mg/ml soluzione per infusione- 1 sacca 100 ml: AIC n. 040911012

Levofloxacin Keironpharma 5 mg/ml soluzione per infusione- 5 sacche 100 ml: AIC n. 040911024

Levofloxacin Keironpharma 5 mg/ml soluzione per infusione- 10 sacche 100 ml: AIC n.040911036

Levofloxacin Keironpharma 5 mg/ml soluzione per infusione- 20 sacche 100 ml: AIC n.040911048

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

Determinazione AIFA del 23/04/2012

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