

Intradermoterapia distrettuale (ITD) con mesoglicano nella PEFS e nella IVLC, studio retrospettivo

Local intradermotherapy (ITD) with mesoglicano in PEFS and IVLC, retrospective study

Summary

Oedematous fibrosclerotic panniculopathy (PEFS), so-called "cellulitis" and chronic veno-lymphatic insufficiency (IVLC) are common clinical problems in women. The cause of IVLC and PEFS is still a matter of debate, and therapy for related discomfort of these inaeesthetic disease are not yet standardized. Mesoglicano's pharmacologic actions on the endothelium and mesenchyma could improve microvascular circulation, and related subjective symptoms and objective signs in patients with IVLC or PEFS. Local intradermotherapy (ITD), called mesotherapy, with mesoglicano was observed by a retrospective study in order to evaluate tolerability and efficacy in ambulatory setting of aesthetic medicine in the period 2004-2008. Safety, efficacy with clinical and instrumental evaluation, and patient's satisfaction were assessed. Even if many patients referred a good efficacy/tolerability ratio, we need additional clinical studies to more definitively establish guideline for ITD with mesoglicano.

Maggiori E, Bartoletti CA, Maggiori S, et al. Local intradermotherapy (ITD) with mesoglicano in PEFS and IVLC, retrospective study. *Trends Med* 2010; 10(1):73-78.

©2010 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Enrica Maggiori, Carlo Alberto Bartoletti, Sergio Maggiori, Fulvio Tomaselli, Dario Dorato

Per conto del Servizio Ambulatoriale di Medicina Estetica
Ospedale Generale "S. Giovanni Calibita" Fatebenefratelli
Isola Tiberina, Roma

Key words:

mesoglicano

local intradermotherapy (ITD)

mesotherapy

oedematous fibrosclerotic panniculopathy (PEFS)

chronic veno-lymphatic insufficiency (IVLC)

La PEFS, come definita da S.B. Curri e Merlen nel 1985¹⁻³, è un'istangiopatia da danno microvascoloconnettivale e da stasi capillaro-venulare per cui esiste una correlazione lineare tra i parametri sintomatologici della PEFS e quelli dell'IVLC^{4,5}. Il fattore predisponente è il rallentamento del flusso microcircolatorio a carico degli arti inferiori che determina stasi ed ipertensione nei microvasi, aumento della permeabilità capillaro-venulare e, di conseguenza, formazione di edema interstiziale. Il fattore scatenante della PEFS è l'edema interstiziale ricorrente che provoca alterazione distrofica degli adipociti, ipertrofia, iperplasia del sistema reticolare, formazione di micro e macronoduli sclerotici nel connettivo lasso. La stasi favorisce l'aggregazione delle piastrine e degli eritrociti e aumento della viscosità ematica⁶⁻⁹.

Il mesoglicano sodico, costituito da un insieme di glucosaminoglicani (eparansolfato, dermatansolfato, condroitinsolfato) è un eparinoide con azione profibrinolitica, antitrombotica, anticoagulante, ha un'azione specifica sul microcircolo, mantiene la permeabilità selettiva

✉ **Enrica Maggiori**

Servizio Ambulatoriale di Medicina Estetica
Ospedale Generale "S. Giovanni Calibita" Fatebenefratelli
Via della Lungaretta 177, Roma
enicamaggiori@libero.it

va dell'endotelio ha, quindi, un'attività antiemigena. La somministrazione di tale principio attivo mediante ITD risponde all'intento di ottenere l'effetto desiderato in tempi più brevi, rispetto alla via di somministrazione sistemica, grazie alla lenta diffusione locale, utilizzando dosi minime di farmaco¹⁰. Per quel che riguarda la via intradermica, non essendo questa indicata come modalità di somministrazione nella scheda tecnica del mesoglicano, si fa appello all'uso off label dei farmaci per la modalità di somministrazione (comma 2 art.3 D.L.23/1998 "il medico può impiegare un farmaco per una via di somministrazione diversa da quella utilizzata, qualora ritenga che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per cui sia stata già approvata quella via di somministrazione". Art. 12 codice deontologico "previo consenso scritto del paziente debitamente informato").

Lo scopo principale dell'utilizzo del mesoglicano somministrato per via intradermica è quello di ridurre la sintomatologia soggettiva e funzionale della patologia e di rallentarne l'evoluzione e, dunque, migliorare la qualità di vita della paziente. Lo scopo di questo studio era quello di valutare retrospettivamente la tollerabilità e l'efficacia del mesoglicano, somministrato mediante la tecnica dell'intradermoterapia distrettuale (ITD) o mesoterapia, nelle pazienti con pannicolopatia edemato-fibrosclerotica (PEFS) e/o dell'insufficienza venolinfatica cronica (IVLC).

Materiali e metodi

I dati utilizzati per lo studio retrospettivo sono stati estratti dal data base relativo alle cartelle cliniche di pazienti afferite al servizio ambulatoriale di Medicina Estetica dell'Ospedale Fatebenefratelli S. Giovanni Calibita - Isola Tiberina, nel periodo 2004-2008, affette da PEFS e IVLC. La elaborazione, approvata dal comitato etico, aveva l'obiettivo primario di indagare la tollerabilità, in termini di insorgenza di eventi avversi ed effetti collaterali ed obiettivo secondario di indagare l'efficacia di questa terapia nella suddetta patologia dal punto di vista soggettivo ed oggettivo.

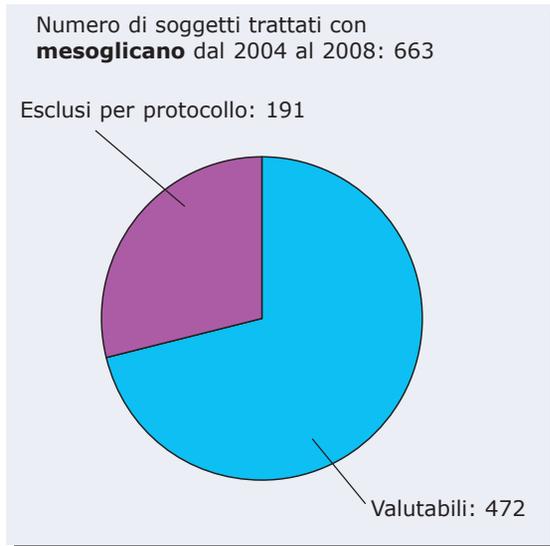
I criteri di inclusione del protocollo prevedevano la valutazione di pazienti affette da PEFS e/o IVLC che avessero effettuato un ciclo di trattamento di almeno 10 sedute di ITD con mesoglicano.

Sono state escluse dal protocollo tutte quelle pazienti con edemi secondari ad altre patologie o trattate contemporaneamente con altri farmaci o metodiche strumentali. Le misure di valutazione primarie, raccolte dalle cartelle cliniche, si riferivano a segni e sintomi relativi ad eventi avversi ed effetti collaterali (tipo e durata) ed eventuali terapie adottate per la risoluzione del problema o di casi di abbandono del trattamento (numero e cause, se note). Le misure di valutazione secondarie consistevano nel confronto dei parametri soggettivi (pesantezza, dolore, sensazione di freddo, crampi, gonfiore) riferiti dalla paziente al basale con quelli riferiti alla fine del ciclo di trattamento, attraverso un questionario verbale riguardante il risultato ottenuto secondo una scala numerica da 0 a 3 (0 = risultato nullo, 1 = discreto, 2 = buono, 3 = ottimo). I parametri obiettivi (cianosi, teleangectasie, varici, edema, distrofia, dolore delle perforanti) ed i parametri ecografici (edema e sue caratteristiche, andamento e spessore dei tralci vascolo-connettivali delle regioni trocanteriche, mediali delle ginocchia e malleolari interne) rilevati al basale e alla fine del ciclo di trattamento venivano anche essi confrontati e valutati con una scala numerica da 0 a 3 (0 = risultato nullo, 1 = discreto, 2 = buono, 3 = ottimo).

La somministrazione intradermica del prodotto era eseguita, secondo le indicazioni della Società Italiana di Mesoterapia¹¹, utilizzando aghi da 27 G x 4 mm. A ciascuna paziente, per ogni seduta, erano stati somministrati per via intradermica 2 ml di mesoglicano con aggiunta di 2 ml di NaCl 0,9%, bilateralmente sulle regioni trocanteriche, mediali delle ginocchia, mediali e posteriori delle gambe. Il ciclo di trattamento prevedeva 6 sedute di ITD a cadenza settimanale, 4 sedute successive a cadenza quindicinale. Alle 10 sedute stabilite dal protocollo, potevano seguire sedute di mantenimento in numero variabile in funzione del risultato ottenuto con il ciclo base.

Risultati

Sono stati esaminati i parametri retrospettivi di 663 pazienti consecutive trattate con mesoglicano mediante ITD. Della popolazione così selezionata sono stati considerate valutabili, secondo i suddetti criteri del protocollo, solo 472 pazienti poiché le restanti 191 avevano effettuato terapie, farmacologiche e non, in combinazione con ITD (figura 1). Delle 472 pazienti considerate arruolabili per l'analisi del-

Figura 1. Popolazione retrospettivamente osservata.

lo studio, 162 pazienti sono state valutate sia per tollerabilità che per efficacia, avendo esse completato il numero minimo di 10 sedute di ITD stabilito dal protocollo; 310 sono state valutate solo per la tollerabilità.

Caratteristiche basali

Delle 162 pazienti valutabili, che hanno completato il trattamento prescritto, il 37,6% aveva dichiarato di essersi sottoposte alla visita di medicina estetica per controllo generale, il 27,1% per PEFS, il 17,2% per IVLC, ed il restante 18,1% era distribuito, in ordine decrescente tra inestetismi cutanei, sovrappeso, invecchiamento cutaneo, invecchiamento generale. L'età media della popolazione presa in esame era di 39,4 anni.

Il 62,3% era rappresentato da impiegate, l'11,7% da professioniste, il restante 26% distribuito, in ordine decrescente, tra studentesse, altre attività, pensionate e casalinghe. Il 41,3% delle pazienti mostrava un'alterazione dell'appoggio plantare in cavismo, il 33,4% in piattismo e solo il 25,3% aveva un appoggio plantare normale. Il valore medio del BMI era pari a 23,4. La valutazione ecografica mostrava una prevalenza di pazienti con edema di intensità medio-elevata, (in una scala da 1 a 4) nel 44,4% delle pazienti il valore era 3, nel 24% delle pazienti il valore era 4, e nel 42,6 % delle pazienti i tralci connettivali erano ondulanti e ispessiti, mentre nel 27,2% erano ondulanti, ispessiti e diastasi.

Il sintomo maggiormente lamentato dalle pazienti in prima visita erano la pesantezza (69%) e il gonfiore (56%) degli arti inferiori; i segni maggiormente rilevati dai sanitari sono state le teleangectasie (75%), l'edema degli arti inferiori (65%), il dolore alle perforanti (65%); le varici sono state rilevate nel 20% delle pazienti.

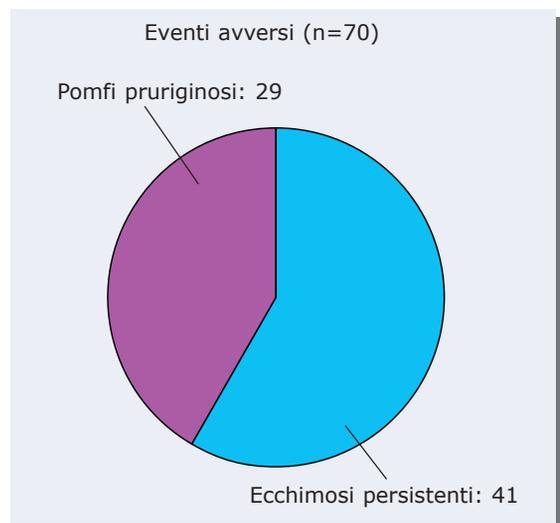
Tollerabilità

In tutte le 472 pazienti trattate con ITD, valutabili per tollerabilità, sono insorte ecchimosi in corrispondenza di alcune delle sedi di inoculazione del farmaco della durata media di 5-8 giorni.

Soltanto in 41 di esse si è manifestata la persistenza delle ecchimosi per periodi superiori a 8 giorni e per tale ragione hanno interrotto il trattamento. Altre 29 pazienti hanno interrotto il trattamento per insorgenza di pomfi pruriginosi in alcune delle sedi di inoculazione. Tali pomfi persistevano al massimo per 30 minuti ed erano seguiti da regressione spontanea. Si è osservato che dei 29 soggetti, 14 riportavano pomfi pruriginosi subito dopo la prima seduta di ITD, mentre nei restanti 15 si manifestavano tra la 3° e la 13° seduta (figura 2).

Efficacia

L'efficacia del mesoglicano, somministrato mediante ITD nel trattamento della PEFS e IVLC, è stata valutata tramite il confronto dei parametri soggettivi, obiettivi ed ecografici ri-

Figura 2. Eventi avversi rilevati nella popolazione valutata.

levati al basale e alla fine del ciclo di trattamento.

I parametri *obiettivi* (figura 3) mostravano le seguenti percentuali: buoni 34.6%, discreti 56.8%, nullo 8,6. I parametri rilevati all'ecografia (figura 4) indicavano i seguenti risultati: ottimo 1.2%; buono 19,8%; discreto 54,3; nullo 24.7%. I parametri *soggettivi* (figura 5) riportavano le seguenti proporzioni: ottimo 6.8%; buono 57.4%, discreto 29%, nullo 6.8%.

Discussione

La casistica da noi osservata indica che l'introduzione del mesoglicano tramite IDT induce ecchimosi in corrispondenza di alcune delle sedi di inoculazione, della durata media di 5-8

Figura 3. Percentuale di pazienti con risultati obiettivi.

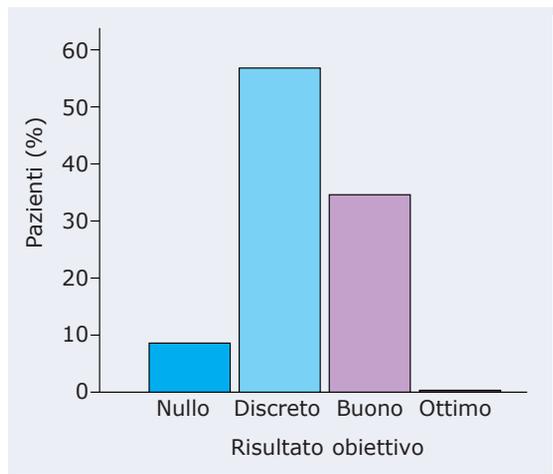


Figura 4. Percentuale di pazienti con risultati ecografici.

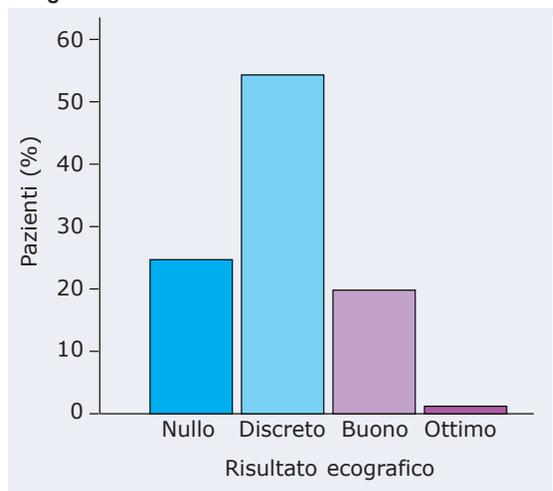
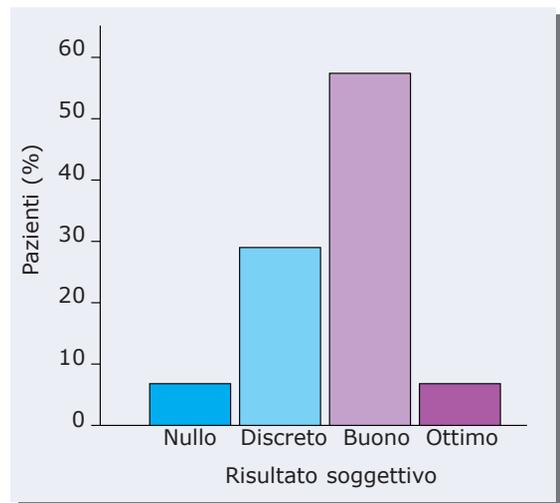


Figura 5. Percentuale di pazienti con risultati soggettivi.



giorni. Questo effetto può essere considerato un evento atteso e probabilmente legato al meccanismo d'azione del mesoglicano, come segnalato anche nella scheda tecnica del farmaco, oltre che al traumatismo indotto dall'ago. In 70 dei 472 pazienti valutabili per tollerabilità si sono manifestati eventi avversi, quali pomfi pruriginosi (29 pz.) o ecchimosi persistenti (41 pz.) che hanno motivato l'interruzione del trattamento. Pertanto, si impone la segnalazione di comparsa di ecchimosi (100% dei casi) e del rischio di ecchimosi prolungate e di pomfi pruriginosi (nel 14.8% dei casi) quando si spiega l'informativa per ottenere il consenso informato della paziente.

Nelle pazienti che completano il trattamento si osserva che il 91,4% di esse ottiene risultati ottimo, buono e discreto nella valutazione dei parametri obiettivi, mentre con i parametri ecografici la stessa percentuale è del 75.3%. Ciò permette di osservare che la valutazione data dal sanitario tende ad una lieve sovrastima del reale miglioramento documentabile con l'esame ecografico. Tuttavia, la valutazione del sanitario coincide con il grado di soddisfazione della paziente. Infatti, in termini di miglioramento dei sintomi valutati direttamente dalla paziente risulta che il 93.2% di esse dichiara un risultato ottimo, buono e discreto, mentre soltanto il restante 6.8% dichiara nessun miglioramento dei sintomi.

Da quanto suddetto si evince che l'obiettivo prefissato di migliorare la qualità della vita di

queste pazienti, intesa come miglioramento dei sintomi dovuti all'IVLC che accompagna la PEFS (pesantezza, dolore degli arti inferiori) e che altera la cenestesi, è stato in buona parte raggiunto e riconosciuto dalle pazienti ed in massima parte anche documentato con esame strumentale.

L'obiettivo di modificare in maniera significativa i segni oggettivi (teleangectasie, edema, dolore alle perforanti) e quelli ecografici (edema di intensità medio-elevata e tralci ondulanti-ispessiti-diasasati) che caratterizzano le suddette patologie, è stato poco evidente come d'altronde era prevedibile in considerazione della loro complessità fisiopatologica. Ciò indica che non si può promettere alla paziente un evidente miglioramento estetico, ma si può ipotizzare un miglioramento dal punto di vista sintomatologico e funzionale.

Conclusioni

I dati in nostro possesso suggeriscono che l'uso del mesoglicano, somministrato con la tecnica dell'ITD nel trattamento della PEFS e/o IVLC, permette di ottenere il miglioramento dei sintomi in una buona percentuale di pazienti. Tuttavia, tale trattamento induce costantemente un effetto collaterale e, in una percentuale del 15 % circa, reazioni avverse non gravi e nella maggior parte dei casi lievi e rapidamente reversibili, ma che possono motivare la sospensione del trattamento. Tale studio retrospettivo suggerisce che il mesoglicano può es-

sere usato per via intradermica, se opportunamente monitorizzato nel tempo tramite un protocollo di trattamento specifico, non in combinazione ad altri farmaci che potenzialmente potrebbero interferire farmacologicamente, e condividendo il rapporto rischio-beneficio con la paziente attraverso il consenso informato. Risulta quindi prioritario indagare attentamente l'anamnesi clinica e farmacologica delle pazienti, al fine di individuare indicazioni e controindicazioni alla ITD con mesoglicano.

Dal punto di vista prospettico appare necessario studiare un protocollo di trattamento più specifico per cercare di migliorare ulteriormente la tollerabilità di questo farmaco. In particolare sarebbe importante stabilire i parametri utili per individuare preventivamente le pazienti a più alto rischio di insorgenza di reazioni avverse (storia di diatesi allergica, contemporanea assunzioni di altri farmaci a potenziale rischio di interazioni farmacologiche, ipersensibilità, patologie predisponenti, ecc).

Inoltre, è utile studiare una curva dose-efficacia clinica ed eventualmente l'esistenza di una dose "cut off" di mesoglicano, somministrato per via intradermica, al di sotto della quale a parità di efficacia si possa verificare una maggiore tollerabilità. E' anche necessario individuare altre sostanze farmacologicamente attive somministrate con la tecnica dell'ITD per il trattamento della IVLC e della PEFS in pazienti intolleranti al mesoglicano. 

Team medico del Servizio Ambulatoriale di Medicina Estetica

E. Bartoletti, R.A. Acinapura, M. Bozzone, M.G. Caputo, A. Carota, D. Centofanti, A. Cuguttu, A. Denni, R. Di Maggio, D. Feleppa, M. Fontevicchia, N. Fraone, M. Giardini, C. Guglielmo, S. Jacovitti, F. Loffredo, A. Marchionne, L. Nazzaro, A. Pompilio, P. Salsiccia, S. Santini, G. Trocchi, F. Troili, M. Veraldi, C. Zannella.

Ringraziamenti e conflitto di interessi

Si ringrazia il Prof. P. Pasqualetti (Biostatistico - AfaR Ass. Fatebenefratelli per la ricerca biomedica e sanitaria - Roma) per la consulenza statistica fornita per l'elaborazione dei dati di questo studio. Si ringraziano i medici del Servizio Ambulatoriale di Medicina Estetica per aver contribuito alla raccolta dei dati necessari allo studio. Gli autori non hanno ricevuto fondi per la realizzazione dell'analisi retrospettiva e non hanno conflitto di interessi correlati con il contenuto di questo manoscritto.

Bibliografia

1. Merlen JF. The role of cellulitis in vascular pains *Angiologie* 1966; 18:21-24.
2. Merlen JF, Curri SB, Sarteel AM. Cellulitis, a conjunctive microvascular disease *Phlebologie* 1979; 32:279-282.

3. **Merlen JF.** Physiopathology of sclerous cellulites. *Phlebologie* 1981; 34:537-541.
4. **Curri SB.** Adiposità localizzata e pannicolopatia-edemato-fibrosclerotica. Ed. SEPeM, Milano, 1990.
5. **Curri SB.** Liposclerosi e microcircolo. *La dermoestetica* 1990; 1:6-7.
6. **Bilancini S, Lucchi M, Tucci S, et al.** Leukocyte entrapment in chronic venous stasis: myth or reality? *Phlebologie* 1992; 45:513-518.
7. **Curri SB.** Compendio di semeiotica clinica e strutturale della pannicolopatia. Ed. Edra, Milano, 1993.
8. **Pratesi F.** Microcircolazione e microangiologia. Ed. Minerva Medica, 1990.
9. **Campisi C.** Il linfedema, aspetti attuali di diagnosi e terapia. *Flebologia Oggi* 1997; 1:27-41.
10. **Binaglia L, Marconi PF, Pitzurra M.** *Giornale Mesoterapia* 1981; 1:1-15.
11. **Maggiori S.** Manuale di intradermoterapia distrettuale. Ed. EMSI, Roma, 2004.

Levoxacin 500 mg compresse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. LEVOXACIN 500 mg compresse rivestite con film.
2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA. Ogni compressa rivestita con film di LEVOXACIN contiene 500 mg di levofloxacin, come principio attivo pari a 512,46 mg di levofloxacin emiidrata. Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.
3. FORMA FARMACEUTICA. Compressa rivestita con film. Compresse rivestite con film, di colore bianco-giallo pallido che tende al bianco-rossastro con una linea di frattura.
4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche. Negli adulti con infezioni di lieve o moderata gravità, LEVOXACIN compresse è indicato nel trattamento delle infezioni riportate di seguito, quando queste sono dovute a microrganismi sensibili alla levofloxacin: • sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata in riferimento alle linee guida nazionali e/o locali sul trattamento delle infezioni delle vie respiratorie). • riacutizzazione batterica di bronchite cronica (adeguatamente diagnosticata in riferimento alle linee guida nazionali e/o locali sul trattamento delle infezioni delle vie respiratorie). • Polmoniti acquisite in comunità. • Infezioni complicate delle vie urinarie (incluse le pielonefriti). • Prostatite batterica cronica. • Infezioni della pelle e dei tessuti molli. Prima di prescrivere LEVOXACIN devono essere considerate le linee guida nazionali e/o locali sull'uso appropriato dei fluorochinoloni.
4.2 Posologia e modo di somministrazione. LEVOXACIN compresse viene somministrata una o due volte al giorno. Il dosaggio dipende dal tipo, dalla gravità dell'infezione e dalla sensibilità del patogeno ritenuto causa dell'infezione. **Durata del trattamento.** La durata del trattamento dipende dal decorso clinico (vedere tabella sotto riportata). Come per altre terapie antibiotiche, il trattamento con LEVOXACIN compresse deve essere continuato per un minimo di 48-72 ore dopo lo sfebbramento, o dopo la dimostrazione di eradicazione batterica. **Modo di somministrazione.** Le compresse di LEVOXACIN devono essere deglutite intere con sufficiente liquido. Possono essere spezzate lungo la linea di frattura per adattare il dosaggio e possono essere ingerite durante o lontano dai pasti. Le compresse devono essere assunte almeno due ore prima o dopo la somministrazione di sali di ferro, antiacidi e succralfato, al fine di evitare una riduzione dell'assorbimento (vedere paragrafo 4.5). **Posologia.** Sono raccomandate le seguenti dosi di LEVOXACIN:

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

Indicazioni	Dosi singole giornaliere (in relazione alla gravità)	Durata del trattamento
Sinusite acuta	500 mg una volta al giorno	10-14 giorni
Bronchite cronica riacutizzata	da 250 a 500 mg una volta al giorno	7-10 giorni
Polmoniti acquisite in comunità	500 mg una o due volte al giorno	7-14 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie (incluse le pielonefriti)	250 mg una volta al giorno	7-10 giorni
Prostatite batterica cronica	500 mg una volta al giorno	28 giorni
Infezioni della pelle e dei tessuti molli	250 mg una volta al giorno o 500 mg una o due volte al giorno	7-14 giorni

Popolazioni speciali

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

Clearance della creatinina	Dosi		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
50-20 ml/min	Prima dose 250 mg Dosi successive 125 mg/24 h	Prima dose 500 mg Dosi successive 250 mg/24 h	Prima dose 500 mg Dosi successive 250 mg/12 h
19-10 ml/min	125 mg/48 h	125 mg/24 h	125 mg/12 h
< 10 ml/min	125 mg/48 h	125 mg/24 h	125 mg/24 h

(incluse emodialisi e dialisi peritoneale ambulatoriale continua)*

*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 levofloxacin 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 *prolungamento dell'intervallo QT*). **Bambini.** Levoxacin è controindicato nei bambini e negli adolescenti nel periodo della crescita (vedere paragrafo 4.3). **4.3 Controindicazioni.** LEVOXACIN compresse non deve essere somministrato: • a pazienti che abbiano manifestato ipersensibilità alla levofloxacin o ad altri chinolonici o a qualsiasi eccipiente in esso contenuto, • a pazienti epilettici, • a pazienti con anamnesi di affezioni tendinee correlate alla somministrazione di fluorochinoloni, • a bambini o adolescenti nel periodo della crescita, • alle donne in stato di gravidanza, • alle donne che allattano al seno. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.** Nei casi più gravi di polmonite pneumococcica la terapia con LEVOXACIN può non essere ottimale. Le infezioni nosocomiali causate da *Pseudomonas aeruginosa* possono richiedere terapia combinata. **Tendinite e rottura del tendine.** La tendinite può manifestarsi raramente. Essa coinvolge più frequentemente il tendine di Achille e può portare alla sua rottura. Il rischio di tendinite e di rotture tendinee è aumentato nei pazienti anziani e nei pazienti che utilizzano corticosteroidi. Un monitoraggio attento di questi pazienti è pertanto necessario se viene loro prescritto LEVOXACIN. Tutti i pazienti devono consultare il loro medico se accusano sintomi di tendinite. Se si sospetta una tendinite il trattamento con LEVOXACIN deve essere immediatamente interrotto e devono essere adottate misure specifiche per il tendine colpito (p.e. 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 LEVOXACIN compresse, questa può essere sintomatica della malattia da *Clostridium difficile*, la cui forma più grave è la colite pseudomembranosa, affezione che, se sospetta, richiede l'interruzione immediata della terapia e l'adozione di immediate misure di supporto con o senza terapia specifica (es. vancomicina orale). In

questa situazione clinica i prodotti che inibiscono la peristalsi sono controindicati. **Pazienti predisposti ad attacchi convulsivi.** Levoxacin compresse è controindicato in pazienti con anamnesi di epilessia e, come per altri chinolonici, deve essere utilizzato con estrema cautela nei 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 teofilina che riducono la soglia convulsiva cerebrale (vedere anche paragrafo 4.5). In caso di convulsioni il trattamento con levofloxacin deve essere interrotto. **Pazienti con carenza della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi.** I pazienti con difetti latenti o accertati per l'attività della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi possono essere predisposti a reazioni emolitiche quando vengono trattati con antibatterici della classe dei chinolonici e per tale ragione la levofloxacin deve essere usata con cautela. **Pazienti con compromissione renale.** Poiché la levofloxacin viene escreta principalmente per via renale, le dosi di LEVOXACIN devono essere opportunamente adattate in caso di compromissione renale. **Reazioni di ipersensibilità.** Levofloxacin può causare reazioni di ipersensibilità gravi, potenzialmente fatali (ad esempio angioedema fino a shock anafilattico), occasionalmente dopo la dose iniziale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono immediatamente sospendere il trattamento e contattare il proprio medico o un medico di pronto soccorso che adotterà opportuni trattamenti d'emergenza. **Ippoglicemia.** Come accade con tutti i chinolonici, è stata segnalata ipoglicemia, solitamente in pazienti diabetici che sono in trattamento concomitante con ipoglicemizzanti orali (ad esempio glibenclamide) o con insulina. Si raccomanda di monitorare attentamente la glicemia in questi pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.8). **Prevenzione della fotosensibilizzazione.** Sebbene la fotosensibilizzazione sia molto rara, durante la terapia con levofloxacin si raccomanda di non esporsi inutilmente a luce solare intensa o a raggi U.V. artificiali (p.e. lampada solare, solarium) 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 LEVOXACIN in associazione con antagonisti della vitamina K (p.e. warfarin), i test di coagulazione devono essere monitorati quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5). **Reazioni psicotiche.** Nei pazienti che assumono chinolonici, 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). 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.** I fluorochinoloni, inclusa levofloxacin, devono essere somministrati con cautela nei pazienti con noti fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT come per esempio: - sindrome del QT lungo congenita, - assunzione contemporanea di farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QT (ad esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi), - squilibrio elettrolitico non compensato (ad esempio ipokaliemia, ipomagnesemia), - anziani, - malattie cardiache (ad esempio insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia) (vedere paragrafo 4.2 *Anziani* e paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9). **Neuropatia periferica.** In pazienti che assumono fluorochinoloni, inclusa la levofloxacin, è stata segnalata neuropatia periferica sensoriale o sensorimotoria, che può insorgere rapidamente. Se il paziente presenta sintomi da neuropatia, il trattamento con levofloxacin deve essere interrotto per prevenire lo sviluppo di una situazione irreversibile. **Oppiacei.** Nei pazienti trattati con levofloxacin, la determinazione degli oppiacei nelle urine può dare risultati falso-positivi. Per confermare la positività può essere necessario eseguire l'analisi con un metodo più specifico. **Patologie epatobiliari.** Dopo il trattamento con levofloxacin 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). 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. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione. Effetto di altri medicinali su Levoxacin.** **Sali di ferro, antiacidi contenenti magnesio o alluminio.** L'assorbimento di levofloxacin risulta significativamente ridotto quando LEVOXACIN compresse viene somministrato in concomitanza con sali di ferro o antiacidi contenenti magnesio o alluminio. Si raccomanda pertanto che preparazioni contenenti cationi bivalenti o trivalenti, come i sali di ferro o gli antiacidi contenenti magnesio o alluminio non siano somministrati 2 ore prima o dopo l'assunzione di compresse di LEVOXACIN (vedere paragrafo 4.2). Nessuna interazione è stata evidenziata con carbonato di calcio. **Sucralfato.** Il succralfato riduce significativamente la biodisponibilità di LEVOXACIN compresse, quando somministrati contemporaneamente. Pertanto in caso di terapia concomitante si raccomanda di somministrare il succralfato 2 ore dopo la somministrazione di LEVOXACIN compresse (vedere paragrafo 4.2). **Teofilina, fenbufen o antinfiammatori non steroidei simili.** In uno studio clinico non sono state evidenziate interazioni farmacocinetiche tra levofloxacin e teofilina. Tuttavia una marcata riduzione della soglia convulsiva può verificarsi quando i chinolonici vengono somministrati in concomitanza con teofilina, 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.** Studi di farmacologia clinica hanno dimostrato che la farmacocinetica non viene modificata in modo clinicamente rilevante quando la levofloxacin viene somministrata insieme ai seguenti farmaci: carbonato di calcio, digossina, glibenclamide e ranitidina. **Effetto di Levoxacin 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 levofloxacina in associazione con un antagonista della vitamina K (p.e. warfarin). Pertanto, si devono monitorare i test di coagulazione nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K (vedere paragrafo 4.4). **Farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QT.** La levofloxacina, come altri fluorochinoloni, deve essere utilizzata con cautela nei pazienti che assumono farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QT (ad esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi) (vedere paragrafo 4.4 prolungamento dell'intervallo QT). **Altre forme di interazione. Cibo.** Poiché non esistono interazioni di particolare rilevanza clinica con il cibo, LEVOXACIN compresse può essere somministrato indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo. **4.6 Gravidanza e allattamento. Gravidanza.** Gli studi di riproduzione sull'animale non hanno evidenziato specifici problemi. Tuttavia, in assenza di dati nell'uomo ed a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinoloni alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita, LEVOXACIN compresse non deve essere impiegato in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). **Allattamento.** In assenza di dati nell'uomo ed a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinoloni alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita, LEVOXACIN compresse non deve essere impiegato in donne che allattano al seno (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Alcuni effetti indesiderati (es. capogiri/vertigini, sonnolenza, disturbi visivi) possono alterare la capacità di concentrazione e di reazione del paziente con conseguente rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (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 $\geq 1/1000$, $\leq 1/100$, raro $\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$, molto raro $\leq 1/10000$, non noto non valutabile in base ai dati disponibili. All'interno dei diversi gruppi di frequenza, gli effetti indesiderati vengono riportati in ordine di gravità decrescente.

- Infezioni ed infestazioni

Non comune: infezione micotica (e proliferazione di altri microrganismi resistenti)

- Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: leucopenia, eosinofilia

Raro: trombocitopenia, neutropenia

Molto raro: agranulocitosi

Non noto: pancitopenia, anemia emolitica

- Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: shock anafilattico (vedere paragrafo 4.4)

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

Non noto: ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)

- Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: anoressia

Molto raro: ipoglicemia, particolarmente nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4)

- Disturbi psichiatrici

Non comune: insonnia, nervosismo

Raro: reazioni psicotiche, depressione, stato confusionale, agitazione, ansia

Molto raro: reazioni psicotiche con comportamenti autolesivi compresi ideazione o atti suicidi (vedere paragrafo 4.4), allucinazioni

- Patologie del sistema nervoso

Non comune: vertigini, cefalea, sonnolenza

Raro: convulsioni, tremori, parestesie

Molto raro: neuropatia periferica sensoriale o sensorimotoria, disgeusia inclusa ageusia, parosia inclusa anosmia

- Patologie dell'occhio

Molto raro: disturbi della vista

- Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: vertigini

Molto raro: riduzione dell'udito

Non noto: tinnito

- Patologie cardiache

Raro: tachicardia

Non noto: elettrocardiogramma con prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4 prolungamento dell'intervallo QT e paragrafo 4.9)

- Patologie vascolari

Raro: ipotensione

- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: broncospasmo, dispnea

Molto raro: polmonite allergica

- Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, nausea

Non comune: vomito, dolore addominale, dispepsia, flatulenza, costipazione

Raro: diarrea con perdite ematiche che in casi molto rari può essere segnale di una enterocolite inclusa la colite pseudomembranosa

- Patologie epatobiliari

Comune: aumento degli enzimi epatici (ALT - AST, fosfatasi alcalina, GGT)

Non comune: aumento della bilirubina ematica

Molto raro: epatite

Non noto: 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 comune: rash, prurito

Raro: orticaria

Molto raro: edema angioneurotico, reazioni di fotosensibilità

Non noto: necrolisi epidemica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, iperdrosi

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

- Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Raro: disturbi a carico dei tendini (vedere paragrafo 4.4), compresa tendinite (es. tendine di Achille), artralgia, mialgia

Molto raro: 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 noto: rabdomioli

- Patologie renali ed urinarie

Non comune: aumento della creatinina ematica

Molto raro: insufficienza renale acuta (ad esempio dovuta a nefrite interstiziale)

- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: astenia

Molto raro: piressia

Non noto: dolore (incluso mal di schiena, dolore toracico e alle estremità)

Altri effetti indesiderati associati con la somministrazione di fluorochinoloni 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 LEVOXACIN compresse sono quelli a livello del Sistema Nervoso Centrale quali: confusione, capogiri, compromissione della coscienza, attacchi convulsivi, prolungamento dell'intervallo QT e reazioni gastro intestinali, quali nausea, erosioni della mucosa. In caso di sovradosaggio, si deve praticare il trattamento sintomatico. Deve essere effettuato un monitoraggio elettrocardiografico per la possibilità di prolungamento dell'intervallo QT. Gli antiacidi possono essere impiegati per la protezione della mucosa gastrica. 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 chinolonici, 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 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 fluorochinoloni. Per il particolare meccanismo di azione non c'è generalmente resistenza crociata tra levofloxacina ed altre classi di agenti antibatterici. **Breakpoint.** 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:

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

Patogeno	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 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 A, B, C, G</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>H. influenzae</i>		
<i>M. catarrhalis</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 levofloxacina, 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 μg di levofloxacina).

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

Patogeno	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 2 \mu\text{g/ml}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/ml}$ $\leq 13 \text{ mm}$
Non <i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 2 \mu\text{g/ml}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/ml}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$\leq 2 \mu\text{g/ml}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/ml}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	$\leq 2 \mu\text{g/ml}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/ml}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq 1 \mu\text{g/ml}$ $\geq 19 \text{ mm}$	$\geq 4 \mu\text{g/ml}$ $\leq 15 \text{ mm}$
<i>Enterococcus</i> spp.	$\leq 2 \mu\text{g/ml}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/ml}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>H. influenzae</i>	$\leq 2 \mu\text{g/ml}$ $\geq 17 \text{ mm}$	
<i>M. catarrhalis</i> ¹		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 2 \mu\text{g/ml}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/ml}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>Streptococcus beta-emolitico</i>	$\leq 2 \mu\text{g/ml}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/ml}$ $\leq 13 \text{ mm}$

¹L'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 microrganismo e i risultati del test di sensibilità antimicrobica devono essere confermati da un laboratorio di riferimento che utilizza il metodo di diluizione standard del CLSI.

Spetto 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* * meticillino-sensibile - *Staphylococcus saprophyticus* - Streptococchi di gruppo C e G - *Streptococcus agalactiae* - *Streptococcus pneumoniae* * - *Streptococcus pyogenes* * **Batteri Aerobi Gram-negativi.** *Burkholderia cepacia* § - *Eikenella corrodens* - *Haemophilus influenzae* * - *Haemophilus parainfluenzae* * - *Klebsiella oxytoca* - *Klebsiella pneumoniae* * - *Moraxella catarrhalis* * - *Pasteurella multocida* - *Proteus vulgaris* - *Providencia rettgeri*. **Batteri Anaerobi.** *Peptostreptococcus*. **Altri.** *Chlamydia pneumoniae* * - *Chlamydia 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, 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 levofloxacina 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 levofloxacina 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 muco bronchiale e nei liquidi degli epitelii di rivestimento. Le massime concentrazioni di levofloxacina nella muco bronchiale e nei liquidi degli epitelii di rivestimento sono rispettivamente di 8,3 $\mu\text{g/g}$ e 10,8 $\mu\text{g/ml}$ dopo somministrazione di 500 mg per via orale e si evidenziano dopo un'ora dalla somministrazione. **Penetrazione nel tessuto polmonare.** La concentrazione massima di levofloxacina dopo 500 mg per via orale nel tessuto polmonare risulta di circa 11,3 $\mu\text{g/g}$. Tale concentrazione viene raggiunta in 4-6 ore dalla somministrazione ed è superiore in modo consistente a quella plasmatica. **Penetrazione nel liquido delle bolle.** Il massimo della concentrazione di levofloxacina (circa 4 e 6,7 $\mu\text{g/ml}$) nel liquido delle bolle 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 cerebrospinale.** La levofloxacina presenta una scarsa penetrazione nel liquido cerebrospinale. **Penetrazione nel tessuto prostatico.** Dopo somministrazione orale di levofloxacina 500 mg una volta al giorno per tre giorni, la concentrazione media nel tessuto prostatico è di 8,7 $\mu\text{g/g}$, 8,2

$\mu\text{g/g}$ e 2,0 $\mu\text{g/g}$ 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 . **Metabolismo.** La levofloxacina viene metabolizzata in una piccola parte nel metabolita desmetil-levofloxacina e levofloxacina N-ossido. Questi metaboliti si ritrovano pari ad un valore < 5% della dose escreta nelle urine. La levofloxacina è stabile dal punto di vista stereochimico e non è soggetta ad inversione chirale. **Eliminazione.** In seguito a somministrazioni orale o endovenosa, la levofloxacina 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.** Levofloxacina mostra una farmacocinetica lineare entro un range da 50 a 600 mg. **Soggetti 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

Soggetti anziani. Non sono presenti differenze significative nella cinetica della levofloxacina tra soggetti giovani e anziani eccetto quelle associate con variazioni nella clearance della creatinina. **Differenza tra i sessi.** Analisi separate fra soggetti di sesso maschile e femminile hanno messo in evidenza delle piccole e marginali differenze nella farmacocinetica di levofloxacina. 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 per via orale di levofloxacina è risultata compresa fra 1500-2000 mg/kg. La somministrazione di 500 mg/kg per via orale nella scimmia, ha provocato piccoli effetti, a parte il vomito. **Tossicità a dosi ripetute.** Studi della durata di 1 e 6 mesi per somministrazione orale (gavage) sono stati condotti nel ratto e nella scimmia. Le dosi erano di 50, 200, 800 mg/kg/die e 20, 80, 320 mg/kg/die per la durata di 1 mese e 6 mesi nel ratto e di 10, 30, 100 mg/kg/die e 10, 25, 62,5 mg/kg/die per la durata di 1 mese e 6 mesi nella scimmia. Reazioni al trattamento di grado minore sono state osservate nel ratto principalmente alle dosi di 200 mg/kg/die ed oltre, con leggeri effetti relativi alla riduzione di consumo del cibo ed a modeste alterazioni dei parametri ematologici e biochimici. In questi studi il NOEL (No Observed Adverse Effect Level) è stato calcolato pari a 200 mg/kg/die e 20 mg/kg/die somministrati rispettivamente dopo 1 mese e 6 mesi. La tossicità dopo somministrazione orale di 100 mg/kg/die nella scimmia è risultata minima con riduzione del peso corporeo, accompagnata da salivazione, diarrea e diminuzione del pH urinario in alcuni animali a tale dose. Nessun segno di tossicità è stato evidenziato negli studi a 6 mesi. Il NOEL è stato calcolato pari a 30 mg/kg/die e di 62,5 mg/kg/die rispettivamente dopo 1 mese e 6 mesi di terapia. Negli studi a 6 mesi nel ratto e nella scimmia, il NOEL è stato calcolato pari a 20 e 62,5 mg/kg/die, rispettivamente. **Tossicità riproduttiva.** La levofloxacina 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 levofloxacina non è risultata teratogena nel ratto fino a dosi orali di 810 mg/kg/die o per via endovenosa a dosi di 160 mg/kg/die. 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 levofloxacina non ha effetti sulla fertilità ed il solo effetto sul feto è stato 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 $\mu\text{g/ml}$ 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 una attività fototossica solo a dosi molto elevate. La levofloxacina non mostra potenziale attività genotossica nei test di fotomutagenesi mentre riduce lo sviluppo degli tumori nei test di fotocarcinogenesi. **Potenziale cancerogeno.** Nessuna indicazione su una potenziale cancerogenicità 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 levofloxacina 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.** LEVOXACIN compresse rivestite con film da 500 mg contiene i seguenti eccipienti per un peso di 630 mg: **nucleo della compressa:** crospovidone, ipromellosa, cellulosa microcristallina, sodio stearil fumarato. **Rivestimento:** ipromellosa, titanio diossido (E 171), talco, macrogol, ferro ossido giallo (E 172) e ferro ossido rosso (E 172). **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** 5 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Nessuna precauzione particolare. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Blister di alluminio PVC contenenti ciascuno compresse rivestite con film. Confezioni di compresse da 500 mg: 1, 5, 7, 10, 50, 200 e 500, secondo la disponibilità in commercio. È possibile che non tutte le confezioni siano in commercializzazione. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** Una linea di frattura sulla compressa permette di adattare il dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Come per tutti i medicinali, il medicinale non utilizzato ed i rifiuti da esso derivati devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 - 37135 Verona. Il prodotto è protetto da brevetto. **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** LEVOXACIN 500 mg 5 compresse rivestite con film A.I.C.: 033940038. LEVOXACIN 500 mg 7 compresse rivestite con film A.I.C.: 033940040. LEVOXACIN 500 mg 10 compresse rivestite con film A.I.C.: 033940053. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** 4 Marzo 1998/15 Luglio 2008. **10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO.** Luglio 2008.

LevoXacin 5 mg/ml soluzione per infusione

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. LEVOXACIN 5 mg/ml soluzione per infusione. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** 250 mg di levofloxacin in un flacone di vetro da 50 ml. 500 mg di levofloxacin in un flacone di vetro da 100 ml. Un ml di soluzione per infusione contiene 5 mg di levofloxacin. Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Soluzione per infusione. Soluzione chiara di colore giallo-verdognolo. **4. INFORMAZIONI CLINICHE.** 4.1 Indicazioni terapeutiche. Negli adulti per i quali è indicata una terapia per via endovenosa, LEVOXACIN soluzione per infusione è indicato nel trattamento delle seguenti infezioni se dovute a microrganismi sensibili alla levofloxacin: • polmoniti acquisite in comunità. • Infezioni complicate delle vie urinarie (incluse le pielonefriti). • Prostatite batterica cronica. • Infezioni della pelle e dei tessuti molli. Prima di prescrivere LEVOXACIN devono essere considerate le linee guida nazionali e/o locali sull'uso appropriato dei fluorochinoloni. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** LEVOXACIN soluzione per infusione viene somministrata una o due volte al giorno per infusione endovenosa lenta. Il dosaggio dipende dal tipo, dalla gravità dell'infezione e dalla sensibilità del patogeno ritenuto causa dell'infezione. Dopo alcuni giorni di terapia è generalmente possibile passare dal trattamento endovenoso iniziale a quello orale (LEVOXACIN 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. **Durata del trattamento.** La durata del trattamento dipende dal decorso clinico. Come per altre terapie antibiotiche, il trattamento con LEVOXACIN (soluzione per infusione o compresse) deve essere continuato per un minimo di 48-72 ore dopo lo sfiebramento, o dopo la dimostrazione di eradicazione batterica. **Modo di somministrazione.** LEVOXACIN 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 LEVOXACIN 250 mg o 60 minuti per la soluzione per infusione di LEVOXACIN 500 mg (vedere paragrafo 4.4.). Dopo alcuni giorni di terapia è possibile passare dal trattamento iniziale per via endovenosa al trattamento orale con lo stesso dosaggio, tenendo conto delle condizioni del paziente. Per le incompatibilità/compatibilità con altre soluzioni per infusione si rimanda ai paragrafi rispettivamente 6.2 e 6.6. **Posologia.** Sono raccomandate le seguenti dosi:

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

Indicazioni	Dosi giornaliere (in relazione alla gravità)
Polmoniti acquisite in comunità	500 mg una o due volte al giorno
Infezioni complicate delle vie urinarie (incluse le pielonefriti)	250 mg una volta al giorno ⁽¹⁾
Prostatite batterica cronica	500 mg una volta al giorno
Infezioni della pelle e dei tessuti molli	500 mg due volte al giorno

⁽¹⁾ Deve essere considerato l'incremento della dose in caso di infezioni gravi.

Popolazioni speciali

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

* 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 levofloxacin 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 *prolungamento dell'intervallo QT*). **Bambini.** LevoXacin è controindicato nei bambini e negli adolescenti nel periodo della crescita (vedere paragrafo 4.3). **4.3 Controindicazioni.** LEVOXACIN soluzione per infusione non deve essere somministrato: • a pazienti che abbiano manifestato ipersensibilità alla levofloxacin o a qualunque altro chinolone, • a pazienti epilettici, • a pazienti con anamnesi di affezioni tendinee correlate alla somministrazione di fluorochinoloni, • a bambini o adolescenti nel periodo della crescita, • alle donne in stato di gravidanza, • alle donne che allattano al seno. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.** Nei casi più gravi di polmonite pneumococcica la terapia con LEVOXACIN può non essere ottimale. Le infezioni nosocomiali causate da *Pseudomonas aeruginosa* possono richiedere terapia combinata. **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 LevoXacin 250 mg o 60 minuti per la soluzione per infusione di LEVOXACIN 500 mg. E' ben conosciuta la comparsa di tachicardia e una temporanea diminuzione della pressione arteriosa durante l'infusione con ofloxacina. In casi rari può, in seguito ad una grave diminuzione della pressione, manifestarsi un collasso circolatorio. Se una diminuzione importante della pressione arteriosa si manifesta durante l'infusione di levofloxacin (l'isomero levogiro della ofloxacina) l'infusione deve essere immediatamente interrotta. **Tendinite e rottura del tendine.** La tendinite può manifestarsi raramente. Essa coinvolge più frequentemente il tendine di Achille e può portare alla sua rottura. Il rischio di tendinite e di rotture tendinee è aumentato nei pazienti anziani e nei pazienti che utilizzano corticosteroidi. Un monitoraggio attento di questi pazienti è pertanto necessario se viene loro prescritto LEVOXACIN. Tutti i pazienti devono consultare il loro medico se accusano sintomi di tendinite. Se si sospetta una tendinite il trattamento con LEVOXACIN deve essere immediatamente interrotto e

devono essere adottate misure specifiche per il tendine colpito (p.e. 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 LEVOXACIN soluzione per infusione, questa può essere sintomatica della malattia da *Clostridium difficile*, la cui forma più grave è la colite pseudomembranosa, affezione che, se sospetta, richiede l'interruzione immediata della terapia con LEVOXACIN soluzione per infusione e l'adozione di immediate misure di supporto con o senza terapia specifica (es. vancomicina orale). In questa situazione clinica i prodotti che inibiscono la peristalsi sono controindicati. **Pazienti predisposti ad attacchi convulsivi.** LevoXacin soluzione per infusione è controindicato in pazienti con anamnesi di epilessia e, come per altri chinoloni, deve essere utilizzato 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 fenbutefen e FANS simili, oppure farmaci come la teofillina che riducono la soglia convulsiva cerebrale (vedere paragrafo 4.5). In caso di convulsioni il trattamento con levofloxacin deve essere interrotto. **Pazienti con carenza della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi.** I pazienti con difetti latenti o accertati per l'attività della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi possono essere predisposti a reazioni emolitiche quando vengono trattati con antibiotici della classe dei chinoloni e per tale ragione la levofloxacin deve essere usata con cautela. **Pazienti con compromissione renale.** Poiché la levofloxacin viene escreta principalmente per via renale, le dosi di LEVOXACIN devono essere opportunamente adattate in caso di compromissione renale (vedere paragrafo 4.2). **Reazioni di ipersensibilità.** Levofloxacin può causare reazioni di ipersensibilità gravi, potenzialmente fatali (ad esempio angioedema fino a shock anafilattico), occasionalmente dopo la dose iniziale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono immediatamente sospendere il trattamento e contattare il proprio medico o un medico di pronto soccorso che adatterà opportuni trattamenti d'emergenza. **Ipoglicemia.** Come accade con tutti i chinoloni, è stata segnalata ipoglicemia, solitamente in pazienti diabetici che sono in trattamento concomitante con ipoglicemizzanti orali (ad esempio glibenclamide) o con insulina. Si raccomanda di monitorare attentamente la glicemia in questi pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.8). **Prevenzione della fotosensibilizzazione.** Sebbene la fotosensibilizzazione sia molto rara, durante la terapia con levofloxacin si raccomanda di non esporsi inutilmente a luce solare intensa o a raggi U.V. artificiali (p.e. lampada solare, solarium) 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 LEVOXACIN in associazione con un antagonista della vitamina K (p.e. warfarin), i test di coagulazione devono essere monitorati quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente (vedere 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). 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.** I fluorochinoloni, inclusa levofloxacin, devono essere somministrati con cautela nei pazienti con noti fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT come per esempio: - sindrome del QT lungo congenita, - assunzione contemporanea di farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QT (ad esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi), - squilibrio elettrolitico non compensato (ad esempio ipokaliemia, ipomagnesemia), - anziani, - malattie cardiache (ad esempio insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia) (vedere paragrafo 4.2 *Anziani* e paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9). **Neuropatia periferica.** In pazienti che assumono fluorochinoloni, inclusa la levofloxacin, è stata segnalata neuropatia periferica sensoriale o sensorimotoria, che può insorgere rapidamente. Se il paziente presenta sintomi da neuropatia, il trattamento con levofloxacin deve essere interrotto per prevenire lo sviluppo di una situazione irreversibile. **Opitacai.** Nei pazienti trattati con levofloxacin, la determinazione degli opitacai nelle urine può dare risultati falso-positivi. Per confermare la positività può essere necessario eseguire l'analisi con un metodo più specifico. **Patologie epatobiliari.** Dopo il trattamento con levofloxacin 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). 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. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione. Effetto di altri medicinali su LevoXacin. Teofillina, fenbutefen 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 chinoloni vengono somministrati in concomitanza con teofillina, FANS o altri agenti capaci di ridurre tale soglia. In presenza di fenbutefen 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 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 levofloxacin viene somministrata insieme ai seguenti farmaci: carbonato di calcio, digossina, glibenclamide, ranitidina. Effetto di LevoXacin 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 antagonisti della vitamina K (p.e. warfarin). Pertanto, si devono monitorare i test di coagulazione nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K (vedere paragrafo 4.4). **Farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QT.** La levofloxacin, come altri fluorochinoloni, deve essere utilizzata con cautela nei pazienti che assumono farmaci che

notoriamente prolungano l'intervallo QT (ad esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi) (vedere paragrafo 4.4 prolungamento dell'intervallo QT). **4.6 Gravidanza e allattamento.** **Gravidanza.** Gli studi di riproduzione sull'animale non hanno evidenziato specifici problemi. Tuttavia, in assenza di dati nell'uomo ed a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinoloni alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita LEVOXACIN non deve essere impiegato in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). **Allattamento.** In assenza di dati nell'uomo ed a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinoloni alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita, LEVOXACIN soluzione per infusione non deve essere impiegato in donne che allattano al seno (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Alcuni effetti indesiderati (es. capogiri/vertigini, sonnolenza, disturbi visivi) possono alterare la capacità di concentrazione e di reazione del paziente con conseguente rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (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 $\geq 1/1000$, $\leq 1/100$, raro $\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$, molto raro $\leq 1/10000$, non noto non valutabile in base ai dati disponibili. All'interno dei diversi gruppi di frequenza, gli effetti indesiderati vengono riportati in ordine di gravità decrescente.

- Infezioni ed infestazioni

Non comune: infezione micotica (e proliferazione di altri microrganismi resistenti)

- Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: leucopenia, eosinofilia

Raro: trombocitopenia, neutropenia

Molto raro: agranulocitosi

Non noto: pancitopenia, anemia emolitica

- Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: shock anafilattico (vedere paragrafo 4.4)

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

Non noto: ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)

- Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: anoressia

Molto raro: ipoglicemia, particolarmente nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4)

- Disturbi psichiatrici

Non comune: insonnia, nervosismo

Raro: reazioni psicotiche, depressione, stato confusionale, agitazione, ansia

Molto raro: reazioni psicotiche con comportamenti autolesivi compresi ideazione o atti suicidi (vedere paragrafo 4.4), allucinazioni

- Patologie del sistema nervoso

Non comune: vertigini, cefalea, sonnolenza

Raro: convulsioni, tremori, parestesie

Molto raro: neuropatia periferica sensoriale o sensorimotoria, disgeusia inclusa ageusia, parosmia inclusa anosmia

- Patologie dell'occhio

Molto raro: disturbi della vista

- Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: vertigini

Molto raro: riduzione dell'udito

Non noto: tinnito

- Patologie cardiache

Raro: tachicardia

Non noto: elettrocardiogramma con prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4 prolungamento dell'intervallo QT e paragrafo 4.9)

- Patologie vascolari

Comune: flebite

Raro: ipotensione

- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: broncospasma, dispnea

Molto raro: polmonite allergica

- Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, nausea

Non comune: vomito, dolore addominale, dispepsia, flatulenza, costipazione

Raro: diarrea con perdite ematiche che in casi molto rari può essere segnale di una enterocolite inclusa la colite pseudomembranosa

- Patologie epatobiliari

Comune: aumento degli enzimi epatici (ALT - AST, fosfatasi alcalina, GGT)

Non comune: aumento della bilirubina ematica

Molto raro: epatite

Non noto: 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 comune: rash, prurito

Raro: orticaria

Molto raro: edema angioneurotico, reazioni di fotosensibilità

Non noto: necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, iperderosi Le reazioni muco-cutanee possono qualche volta manifestarsi anche dopo la prima somministrazione.

- Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Raro: disturbi a carico dei tendini (vedere paragrafo 4.4), compresa tendinite (es. tendine di Achille), artroalgia, mialgia

Molto raro: 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 noto: rabdomioli

- Patologie renali ed urinarie

Non comune: aumento della creatinina ematica

Molto raro: insufficienza renale acuta (ad esempio dovuta a nefrite interstiziale)

- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: reazioni nel sito di infusione

Non comune: astenia

Molto raro: ipertensione

Non noto: dolore (incluso mal di schiena, dolore toracico e alle estremità)

Altri effetti indesiderati associati alla somministrazione di fluorochinoloni 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 di LEVOXACIN soluzione per infusione sono quelli a livello del Sistema Nervoso Centrale quali: confusione, capogiri, compromissione della coscienza, attacchi convulsivi, prolungamento dell'intervallo QT. In caso di sovradosaggio si deve praticare il trattamento sintomatico. Deve essere effettuato un monitoraggio elettrocardiografico per la possibilità di prolungamento dell'intervallo QT. L'emodialisi, inclusa la dialisi peritoneale e dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD), non sono efficaci nel rimuovere la levofloxacina. Non sono noti antidoti specifici. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: antibatterici chinolonici, 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. **Mecanismo d'azione.** In quanto agente antibatterico fluorochinolone, la levofloxacina agisce sul complesso DNA-DNA-girasi e topoisomerasi IV. **Relazione PK/PD.** 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). **Mecanismo di resistenza.** Il principale meccanismo di resistenza è dovuto ad una mutazione in gyr-A. *In vitro* c'è resistenza crociata tra la levofloxacina ed altri fluorochinoloni. Per il particolare meccanismo di azione non c'è generalmente resistenza crociata tra la levofloxacina ed altre classi di agenti antibatterici. **Breakpoint.** 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.

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

Patogeno	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 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> ,	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
H. influenzae		
<i>M. catarrhalis</i> ,	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Breakpoint non-specie correlati</i> , ¹	≤ 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 levofloxacina, 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 (μ g/ml) e come aloni di inibizione su disco (diametro della zona di inibizione in mm utilizzando un disco da 5 μ g di levofloxacina).

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

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

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 microrganismo e i risultati dei test di sensibilità antimicrobica devono essere confermati da un laboratorio di riferimento che utilizza il metodo di diluizione standard 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* * meticillina-sensibile - *Staphylococcus saprophyticus* - *Streptococchi di gruppo C e G* - *Streptococcus agalactiae* - *Streptococcus pneumoniae* * - *Streptococcus pyogenes* * **Batteri Aerobi Gram-negativi.** *Burkholderia cepacia* § - *Eikenella corrodens* - *Haemophilus influenzae* * - *Haemophilus parainfluenzae* * - *Klebsiella oxytoca* - *Klebsiella pneumoniae* * - *Moraxella catarrhalis* * - *Pasteurella multocida* - *Proteus vulgaris* - *Providencia rettgeri*. **Batteri Anaerobi.** *Peptostreptococcus Alti*. *Chlamydomphila pneumoniae* * - *Chlamydomphila 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* meticillina-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 thetaioamicron* § - *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, 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 levofloxacina 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 levofloxacina 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 levofloxacina 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 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 superiore in modo consistente a quella plasmatica. **Penetrazione nel liquido di borsa.** Il massimo della concentrazione di levofloxacina di circa 4 e 6,7 µg/ml nel liquido delle borse 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 cerebrospinale.** La levofloxacina presenta una scarsa penetrazione nel liquido cerebrospinale. **Penetrazione nel tessuto prostatico.** 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. **Metabolismo.** La levofloxacina viene metabolizzata in una piccola parte nel metabolismo desmetil-levofloxacina e levofloxacina N-ossido. Questi metaboliti si ritrovano pari ad un valore < 5% della dose escreta nelle urine. La levofloxacina è stabile dal punto di vista stereochimico e non è soggetta ad inversione chirale. **Eliminazione.** In seguito a somministrazione orale o endovenosa, levofloxacina viene eliminata dal plasma lentamente (t_{1/2}: 6-8 ore). L'eccezione 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.** Levofloxacina mostra una farmacocinetica lineare entro un range da 50 a 600 mg. **Soggetti con insufficienza renale.** La farmacocinetica di 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

Soggetti anziani. Non sono presenti differenze significative nella cinetica della levofloxacina tra soggetti giovani e anziani eccetto quelle associate con variazioni nella clearance della creatinina. **Differenza fra i sessi.** Analisi separate fra soggetti di sesso maschile e femminile hanno messo in evidenza delle piccole e marginali differenze nella farmacocinetica di levofloxacina. 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 levofloxacina 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), 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 il NOEL (No observed adverse effect level) è stato calcolato 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/kg 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, il NOEL è stato calcolato 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 levofloxacina 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 levofloxacina non è risultata teratogena nel ratto fino a dosi orali di 810 mg/kg/die o a dosi per endovenosa di 160 mg/kg/die. 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 levofloxacina non ha effetti sulla fertilità ed il solo effetto sul feto è stato 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 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 una attività fototossica della levofloxacina solo a dosi molto elevate. La levofloxacina non mostra potenziale attività genotossica nei test di fotomutagenesi mentre riduce lo sviluppo di tumori nei test di fotocancerogenesi. **Potenziale cancerogeno.** Nessuna indicazione su una potenziale cancerogenicità è stata osservata negli studi sul ratto trattati a dosi di 0, 10, 30 e 100 mg/kg/die per due anni. **Tossicità alla cartilagine.** Come per gli altri fluorochinoloni, la levofloxacina ha evidenziato alcuni effetti sulle cartilagini (bolle e cavità) sull'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 per un volume di 100 ml (concentrazioni di Na⁺: 154 mmol/l). **6.2 Incompatibilità.** LEVOXACIN 5 mg/ml soluzione per infusione non deve essere mescolato 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 6.2. **6.3 Periodo di validità.** Periodo di validità a confezionamento integro: 3 anni. Periodo di validità dopo estrazione dalla scatola esterna: 3 giorni (a condizioni di luce interna). Periodo di validità dopo perforazione del tappo di gomma: uso immediato (vedere paragrafo 6.6). 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.** Tenere il contenitore nella scatola esterna al fine di proteggerlo dalla luce (vedere paragrafo 6.3). Controllare il flacone 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.** 50 ml, flacone di vetro di tipo 1 con una capsula di chiusura di alluminio aggirata, tappo in gomma clorbutilica ed una linguetta a strappo in polipropilene. Ogni flacone contiene 50 ml di soluzione per infusione. Disponibili confezioni da 1 e 5 flaconi. 100 ml, flacone di vetro di tipo 1 con una capsula di chiusura alluminio aggirata, tappo in gomma clorbutilica ed una linguetta a strappo in materiale polipropilene. Ogni flacone contiene 100 ml di soluzione per infusione. Disponibili confezioni da 1, 5 e 20 flaconi. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** LEVOXACIN soluzione per infusione deve essere utilizzato immediatamente (entro 3 ore) dopo la perforazione del tappo di gomma al fine di prevenire una contaminazione batterica. Non è necessaria, durante l'infusione, alcuna protezione dalla luce. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **Miscela con altre soluzioni per infusione:** LEVOXACIN 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). Vedere paragrafo 6.2 per le incompatibilità. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** GLAXOSMITHKLINE S.p.A. Via A. Fleming, 2 - Verona. Il prodotto è protetto da Brevetto. **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** LEVOXACIN 5 mg/ml soluzione per infusione 1 flacone 500 mg 100 ml A.I.C.: 033940065. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** 4 Marzo 1998/15 Luglio 2008. **10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO.** Luglio 2008.