

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BIMIXIN 25.000 U.I. + 2.500 U.I. compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

neomicina solfato	25.000 U.I.
bacitracina	2.500 U.I.

Eccipiente con effetti noti: lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Infezioni del tratto intestinale sostenute da germi sensibili alla neomicina ed alla bacitracina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il trattamento comunque non va prolungato oltre i 3-5 giorni.

Adulti

1-2 compresse ogni 6-8 ore, secondo le esigenze del caso.

Popolazione pediatrica

Nei bambini sopra i due anni 1 compressa ogni 6-8 ore.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- insufficienza renale;
- sindromi miasteniche;
- malassorbimento;
- occlusione intestinale anche parziale.

I prodotti contenenti neomicina per uso orale sono controindicati nei bambini sotto i due anni.

Inoltre non si deve somministrare l'antibiotico contemporaneamente ad agenti potenzialmente nefrotossici (kanamicina, streptomina, gentamicina, polimixina, viomicina, colistina, cefalosporine, ecc.).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

A seguito di somministrazioni ripetute o protratte può verificarsi sviluppo di microorganismi non sensibili; esiste in particolare la possibilità di enterocoliti stafilococciche. In tali casi il paziente deve essere tenuto sotto controllo istituendo una terapia idonea.

Sono stati riportati casi di ototossicità con aminoglicosidi somministrati a pazienti con mutazioni mitocondriali, in particolare la mutazione m.1555A>G, che suggerisce un aumentato rischio di ototossicità in questi pazienti, compresi casi in cui i livelli sierici di aminoglicoside del paziente erano all'interno del range raccomandato. Alcuni casi erano associati a storia materna di sordità e/o mutazione mitocondriale. Le mutazioni mitocondriali sono rare e la penetranza di questo effetto osservato non è nota.

Non dovrebbero somministrarsi contemporaneamente farmaci antiemetici o antichinetosici perché questi potrebbero impedire il riconoscimento in tempo utile di segni iniziali di ototossicità. È consigliabile la sospensione della terapia una volta cessata la sintomatologia legata all'infezione (il trattamento comunque non va prolungato oltre i 3-5 giorni).

È consigliabile durante il trattamento eseguire periodici controlli della funzionalità renale e prove audiometriche per svelare tempestivamente segni di nefro e ototossicità.

Particolare cautela occorre nel trattamento di pazienti con lesioni epatiche anche di modesta gravità essendo possibile l'accumulo di piccole dosi di antibiotico che talora possono essere assorbite specie a livello di lesioni intestinali.

BIMIXIN contiene lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La neomicina deve essere usata con cautela in pazienti che assumono farmaci potenzialmente ototossici, anticoagulanti e agenti di blocco neuromuscolari. Inoltre non si deve somministrare l'antibiotico contemporaneamente ad agenti potenzialmente nefrotossici (kanamicina, streptomina, gentamicina, polimixina, viomicina, colistina, cefalosporine, ecc.). Deve essere evitato l'uso contemporaneo di diuretici molto attivi per il possibile potenziamento degli effetti negativi sui reni e sul nervo acustico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Nelle donne durante la gravidanza, durante l'allattamento e nell'infanzia il prodotto va usato in casi di effettiva necessità e sotto diretto controllo del medico.

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

Bimixin non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Quelli riferiti con maggiore frequenza sono la nausea, il vomito e la stipsi. Durante terapie prolungate o ripetute può verificarsi una sindrome da malassorbimento con diarrea e steatorrea verosimilmente legata ad inibizione delle lipasi, fenomeni di nefrotossicità (oliguria, albuminuria, cilindruria, ematuria, iperazotemia) e di ototossicità (vertigini, ronzii, ipoacusia). Raramente reazioni di ipersensibilità con eruzioni cutanee di diverso tipo e sede.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Con dosi molto elevate di neomicina, è possibile la comparsa di manifestazioni di nefrotossicità ed ototossicità che richiedono adeguato trattamento (dialisi peritoneale o emodialisi).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiinfettivi intestinali, codice ATC: A07AA51.

Il Bimixin è un'associazione di neomicina e bacitracina indicata per il trattamento delle infezioni batteriche del tratto intestinale sensibili ai due antibiotici.

Meccanismo d'azione

Bacitracina: polipeptide di struttura complessa formato da diversi componenti, prodotto da un ceppo di *Bacillus subtilis* sporigeno, Gram-positivo. La bacitracina è battericida nei confronti di numerosi batteri Gram-positivi, di alcuni bacilli Gram-negativi e dei microorganismi del gruppo dei clostridi, inibisce inoltre l'*Endamoeba histolytica* e il *Treponema pallidum*. Meccanismo d'azione simile alle penicilline: inibizione della sintesi della parete batterica.

Neomicina: composto polibasico a struttura complessa prodotto dal metabolismo dello *Streptomyces fradiae*. La neomicina presenta un ampio spettro d'azione comprendente numerosi microorganismi Gram-positivi e Gram-negativi, i micobatteri e la *Endamoeba histolytica*. Ha una resistenza crociata con paromomicina e kanamicina. Meccanismo d'azione: inibizione delle sintesi proteiche endocellulari.

Bacitracina + neomicina: il diverso meccanismo d'azione e l'attività di tipo battericida sono il presupposto teorico della interazione positiva di tipo sinergico o additivo fra i due antibiotici, dimostrata in "vitro" da diversi autori. Su 36 ceppi patogeni l'incremento dell'attività antibatterica dell'associazione rispetto ai singoli componenti si è avuto nel 94,5% dei ceppi saggiati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La neomicina dopo somministrazione orale presenta un assorbimento scarso dell'ordine del 3% della dose totale, mentre la restante quantità viene eliminata immodificata attraverso le feci. La bacitracina non presenta un assorbimento apprezzabile dopo somministrazione orale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità della neomicina dopo somministrazione di dosi terapeutiche orali è irrilevante; per via parenterale elevata nefro e ototossicità.

Assenza di tossicità dopo somministrazione orale di bacitracina, mentre per via parenterale elevata nefrotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio, amido di mais, amido di patate, silice colloidale idrata, talco, acido stearico.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio in cartoncino contenente un flacone di vetro con 16 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSINE IN COMMERCIO

Teofarma S.r.l.
Via F.lli Cervi, 8
27010 Valle Salimbene (PV)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 008477061

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 novembre 1982
Data del rinnovo più recente: 1 giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

OTTOBRE 2023

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEVOPRAID[®] 25 mg compresse

LEVOPRAID[®] 25 mg/ml gocce orali soluzione

LEVOPRAID[®] 25 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso i.m./e.v.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa da 25 mg contiene:

Principio attivo: Levosulpiride 25 mg

100 ml di soluzione contengono:

Principio attivo: Levosulpiride 2,5 g

Una fiala da 2 ml contiene:

Principio attivo: Levosulpiride 25 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse, gocce orali soluzione, soluzione iniettabile per uso intramuscolare ed endovenoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

SINDROME DISPEPTICA (anoressia, meteorismo, senso di tensione epigastrica, cefalea postprandiale, pirosi, eruttazioni, diarrea, stipsi) da ritardato svuotamento gastrico legato a fattori organici (gastroparesi diabetica, neoplasie, ecc.) e/o funzionali (somatizzazioni viscerali in soggetti ansioso-depressivi).

CEFALEA ESSENZIALE: forme vasomotorie (emicrania classica, comune, oftalmica, emiplegica, a grappolo) e forme muscolo-tensive.

VOMITO E NAUSEA (post-operatorio o indotto da farmaci antitumorali).

VERTIGINI DI ORIGINE CENTRALE E/O PERIFERICA.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Posologia nell'adulto (secondo prescrizione medica):

Compresse : 1 compressa 3 volte al giorno prima dei pasti.

Gocce orali : 15 gocce 3 volte al giorno prima dei pasti (una goccia contiene 1,6 mg di levosulpiride).

Soluzione iniettabile : 1 fiala da 25 mg (i.m. o e.v.) 2 o 3 volte al giorno.

Se i pazienti lamentano sintomi importanti con nausea e vomito e la somministrazione orale è difficoltosa iniziare il trattamento con LEVOPRAID 25 mg soluzione iniettabile (i.m. o e.v.) 2 o 3 volte al giorno per qualche giorno e, quando i sintomi diventano più lievi, passare alla somministrazione per via orale per 10-15 giorni. Eventualmente ripetere il ciclo di terapia per via orale per altre 2 o 3 settimane, dopo un periodo di interruzione di almeno 8-10 giorni.

Trattamento del vomito: una fiala i.m. o e.v., eventualmente ripetuta 2-3 volte al giorno, fino a scomparsa dei sintomi.

Se il farmaco viene impiegato nella prevenzione o trattamento del vomito da antiblastici (cisplatino, antracicline) somministrare 1-2 fiale di LEVOPRAID 25 mg soluzione iniettabile per via endovenosa lenta o per infusione 30' prima della somministrazione dell'antiblastico o durante la somministrazione dell'antiblastico e ripetere la stessa dose 30' dopo la fine della chemioterapia.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

4.3 Controindicazioni

LEVOPRAID 25 mg è controindicato in pazienti con feocromocitoma perchè può causare una crisi ipertensiva probabilmente dovuta alla liberazione di catecolamine dal tumore. Tali crisi ipertensive possono essere controllate con fentolamina.

LEVOPRAID 25 mg è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità o intolleranza al farmaco.

Non deve essere usato nell'epilessia, negli stati maniacali, nelle fasi maniacali delle psicosi maniaco-depressive.

In rapporto alle supposte correlazioni tra effetto iperprolattinemizzante della maggior parte dei farmaci psicotropi e displasie mammarie, è opportuno non impiegare LEVOPRAID 25 mg in soggetti già portatori di una mastopatia maligna.

4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI PER L'USO

In studi clinici randomizzati versus placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici e' stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non e' noto. Non puo' essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. LEVOPRAID deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke.

Con l'uso di neurolettici (in genere in corso di trattamento antipsicotico) è stato riportato un complesso di sintomi, potenzialmente fatale, denominato Sindrome Neurolettica Maligna. Manifestazioni cliniche di tale sindrome sono: iperpiressia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi (irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia,

aritmie), alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore e al coma.

Il trattamento della S.N.M. consiste nel sospendere immediatamente la somministrazione di farmaci antipsicotici e di altri farmaci non essenziali e nell'istituire una terapia sintomatica intensiva (particolare cura deve essere posta nel ridurre l'ipertermia e nel correggere la disidratazione). Qualora venisse ritenuta indispensabile la ripresa del trattamento con antipsicotici, il paziente deve essere attentamente monitorato. Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.

Gli effetti di levosulpiride sulla motilità gastrointestinale possono essere antagonizzati da farmaci anticolinergici, narcotici e analgesici.

Levosulpiride non deve essere usata quando la stimolazione della motilità gastrointestinale può essere dannosa, ad esempio in presenza di emorragie gastrointestinali, ostruzioni meccaniche o perforazioni.

Usare con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari o con una storia familiare di prolungamento QT.

Evitare l'assunzione contemporanea di alcool.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'associazione con psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico ad evitare inattesi effetti indesiderabili da interazione.

Quando i neurolettici sono somministrati in concomitanza con farmaci che prolungano il QT il rischio di insorgenza di aritmie cardiache aumenta.

Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti.

4.6 Gravidanza e allattamento

Da non usarsi in gravidanza accertata o presunta e durante il periodo di allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Con dosaggi elevati possono verificarsi sonnolenza, torpore e discinesie; di ciò devono essere avvertiti i pazienti sotto trattamento affinché evitino di condurre veicoli e di attendere ad operazioni richiedenti integrità di vigilanza per la loro possibile pericolosità.

4.8 Effetti indesiderati

Per somministrazioni prolungate, alcuni disturbi quali amenorrea, ginecomastia, galattorrea, iperprolattinemia e alterazioni della libido, osservati in casi particolari, sono riconducibili ad un effetto reversibile di levosulpiride sulla funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, simile a quello noto per molti neurolettici.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con altri farmaci della stessa classe: casi rari di prolungamento del QT, aritmie ventricolari come torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco.

Casi molto rari di morte improvvisa.

4.9 Sovradosaggio

In medicina interna non sono mai stati osservati disturbi extrapiramidali e turbe del sonno che, dal punto di vista teorico, potrebbero verificarsi con dosaggi molto elevati. In questo caso è sufficiente l'interruzione della terapia o la diminuzione del dosaggio a seconda del giudizio del medico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

I dati biochimici, farmacologici e clinici ottenuti con i due isomeri della sulpiride indicano che l'attività antidopaminergica, sia a livello centrale che periferico, è dovuta all'enantiomero levogiro.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Quando la levosulpiride viene somministrata per via orale alla dose di 50 mg, il picco plasmatico viene raggiunto in 3 ore ed è in media di 94,183 ng/ml. Il t_{1/2} di eliminazione calcolato dopo somministrazione di 50 mg e.v. di levosulpiride è di 4,305 ore.

L'eliminazione del farmaco avviene prevalentemente per via urinaria.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I valori di tossicità acuta espressi come DL50 dopo somministrazione per os nel topo, nel ratto e nel coniglio sono risultati rispettivamente pari a 2450 mg/Kg, 2600 mg/Kg e maggiori di 1500 mg/Kg. I valori di DL 50 via i.p. nel topo sono pari a 210 mg/Kg, nel ratto via i.p. ed e.v. a 270 mg/Kg e 53 mg/Kg rispettivamente, nel coniglio via e.v. a 42 mg/Kg.

Le prove di tossicità subacuta sono state condotte somministrando giornalmente, per 12-13 settimane, il principio attivo nel ratto, nel coniglio e nel cane. Non si è osservata la comparsa di alcun sintomo tossico alle dosi di 25 mg/Kg s.c. e 300 mg/Kg p.o. nel ratto, alle dosi di 250 mg/Kg p.o. e 12,5 mg/Kg i.m. nel coniglio e alle dosi di 50 e 100 mg/Kg p.o. nel cane.

Le prove di tossicità cronica, dopo somministrazione del farmaco per 180-190 giorni, alle dosi di 100 mg/Kg p.o. e 20 mg/Kg s.c. nel ratto, di 10 mg/Kg i.m. nel coniglio e di 20 mg/Kg p.o. nel cane, sono state ben tollerate.

Studi eseguiti su ratti e topi, somministrando il farmaco ad un dosaggio superiore rispetto a quello previsto per l'uomo, hanno dimostrato che la Levosulpiride non possiede proprietà cancerogene.

Studi eseguiti su ratti e conigli hanno dimostrato che il farmaco non è teratogeno.

Test in vitro hanno escluso che il farmaco possieda proprietà mutagene.

6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

6.1 **Lista degli eccipienti**

- **LEVOPRAID 25 mg compresse**

Carbossimetilamido, cellulosa microgranulare, lattosio, magnesio stearato.

- **LEVOPRAID 25 mg/ml gocce orali soluzione**

Acesulfame K, acido citrico anidro, acqua depurata, aroma limone, metile p-idrossibenzoato, propile p-idrossibenzoato.

- **LEVOPRAID 25 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso i.m./e.v.**

Acido solforico 2 N, acqua per preparazioni iniettabili, sodio cloruro.

6.2 **Incompatibilità**

Non sono noti dati al riguardo.

6.3 **Validità**

5 anni

6.4 **Speciali precauzioni per la conservazione**

LEVOPRAID 25 mg compresse e LEVOPRAID 25 mg/2 ml soluzione iniettabile: nessuna speciale precauzione per la conservazione.

LEVOPRAID 25 mg/ml gocce orali soluzione: non congelare né mettere in frigorifero. Utilizzare il prodotto entro 90 giorni dalla prima apertura del flacone, il prodotto eccedente deve essere eliminato.

6.5 **Natura e contenuto del contenitore**

- Astuccio contenente 20 compresse da 25 mg in blister (alluminio/PVC/PVDC)
- Astuccio contenente un flacone contagocce in vetro, con chiusura a "prova di bambino", contenente 20 ml di soluzione
- Astuccio contenente 6 fiale da 25 mg/2 ml

6.6 **Istruzioni per l'uso**

LEVOPRAID 25 mg/ml gocce orali soluzione

Flacone con chiusura a "prova di bambino"

Per aprire

Premere la capsula sul flacone e contemporaneamente svitare normalmente.

Per chiudere

Riavvitare la capsula fino in fondo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TEOFARMA S.r.l. – Via F.lli Cervi, 8 – 27010 Valle Salimbene (PV)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- “25 mg compresse” 20 compresse - A.I.C.: n. 026009011
- “25 mg/ml gocce orali soluzione” flacone contagocce da 20 ml - A.I.C.: n. 026009035
- “25 mg/2 ml soluzione iniettabile” 6 fiale da 2 ml - A.I.C.: n. 026009023

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione : 20.11.1985

Rinnovo autorizzazione : 01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2013