

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AGILEV 250 mg compresse rivestite con film

AGILEV 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film di AGILEV contiene 250 mg di levofloxacina come *principio attivo*, pari a 256,23 mg di levofloxacina emiidrata.

Ogni compressa rivestita con film di AGILEV contiene 500 mg di levofloxacina come *principio attivo*, pari a 512,46 mg di levofloxacina emiidrata.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

Comprese rivestite con film di colore pesca chiaro, con una linea di frattura.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AGILEV è indicato negli adulti nel trattamento delle infezioni riportate di seguito (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- Pielonefrite acuta e infezioni complicate delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4)
- Prostatite batterica cronica
- Inalazione di antrace: profilassi dopo l'esposizione e trattamento curativo (vedere paragrafo 4.4)

Nelle indicazioni sotto menzionate AGILEV deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato.

- Sinusite batterica acuta
- Esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva, inclusa la bronchite
- Polmoniti acquisite in comunità
- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli
- Cistite non complicata (vedere paragrafo 4.4).

AGILEV può essere usato anche per completare un ciclo di terapia in pazienti che hanno mostrato un miglioramento durante un trattamento iniziale con levofloxacina per via endovenosa.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

AGILEV compresse viene somministrato una o due volte al giorno. La dose dipende dal tipo, dalla gravità dell'infezione e dalla sensibilità del patogeno ritenuto causa dell'infezione.

AGILEV compresse può essere usato anche per completare un ciclo di terapia in pazienti che hanno mostrato un miglioramento durante un trattamento iniziale con levofloxacin per via endovenosa. Considerata la bioequivalenza delle formulazioni orale e parenterale, può essere utilizzata la stessa dose.

Posologia

Sono raccomandate le seguenti dosi di AGILEV:

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

| <i>Indicazioni</i> | <i>Dosi giornaliere (in relazione alla gravità)</i> | <i>Durata del trattamento</i> |
|--|---|-------------------------------|
| Sinusite batterica acuta | 500 mg una volta al giorno | 10 -14 giorni |
| Esacerbazione batterica acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva, inclusa la bronchite | 500 mg una volta al giorno | 7 -10 giorni |
| Polmoniti acquisite in comunità | 500 mg una o due volte al giorno | 7 -14 giorni |
| Pielonefrite acuta | 500 mg una volta al giorno | 7-10 giorni |
| Infezioni complicate delle vie urinarie | 500 mg una volta al giorno | 7-14 giorni |
| Cistite non complicata | 250 mg una volta al giorno | 3 giorni |
| Prostatite batterica cronica | 500 mg una volta al giorno | 28 giorni |
| Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli | 500 mg una o due volte al giorno | 7 – 14 giorni |
| Inalazione di antrace | 500 mg una volta al giorno | 8 settimane |

Popolazioni speciali

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

| | Dosi | | |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | 250 mg/24 h | 500 mg/24 h | 500 mg/12 h |
| Clearance della creatinina | 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 | dosi successive: 125 mg/48 h | dosi successive: 125 mg/24 h | dosi successive: 125 mg/12 h |
| < 10 ml/min (incluse emodialisi e dialisi peritoneale ambulatoriale continua*) | dosi successive: 125 mg/48 h | dosi successive: 125 mg/24 h | dosi successive: 125 mg/24 h |

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

Funzionalità epatica compromessa

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

Anziani

Non è necessaria alcuna modifica della dose negli anziani se non quella imposta da considerazioni sulla funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4 “*Tendinite e rottura del tendine*” e “*Prolungamento dell’intervallo QT*”).

Popolazione pediatrica

AGILEV è controindicato nei bambini e negli adolescenti nel periodo della crescita (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Le compresse di AGILEV devono essere inghiottite senza masticare con un quantitativo sufficiente di liquido. Possono essere divise alla linea di frattura per aggiustare la dose. Si possono assumere le compresse ai pasti o lontano dai pasti. Si devono prendere le compresse di AGILEV almeno due ore prima o dopo l’assunzione di sali di ferro, sali di zinco, antiacidi contenenti magnesio o alluminio, o didanosina (*solo formulazioni di didanosina contenenti tamponi di alluminio o magnesio*), e sucralfato, poiché può venirne ridotto l’assorbimento (vedere paragrafo 4.5).

4.3. Controindicazioni

AGILEV compresse non deve essere somministrato:

- a pazienti che abbiano manifestato ipersensibilità al principio attivo, ad altri chinolonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- a pazienti epilettici,
- a pazienti con anamnesi di affezioni tendinee correlate alla somministrazione di fluorochinolonici,
- a bambini o adolescenti nel periodo della crescita,
- alle donne in gravidanza,
- alle donne che allattano al seno.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Rischi di resistenza

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

Si può usare levofloxacinina nel trattamento della sinusite batterica acuta e nella riacutizzazione acuta di bronchite cronica se queste infezioni sono state adeguatamente diagnosticate.

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

Inalazione di antrace

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

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

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

Tendinite e rottura di tendine

Tendiniti e rotture di tendine (in particolare, ma non solo, a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterali, possono manifestarsi già entro 48 ore dopo l’inizio del trattamento con chinoloni e fluorochinoloni e sono state segnalate fino a diversi mesi dopo l’interruzione del trattamento. Il rischio di tendinite e rottura di tendine è maggiore nei pazienti anziani, nei pazienti con compromissione renale, nei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi, nei pazienti che ricevono dosi giornaliere di 1000 mg di levofloxacinina e in quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi. Pertanto, l’uso concomitante di corticosteroidi deve essere evitato.

Ai primi segni di tendinite (per es. gonfiore con dolore, infiammazione), il trattamento con levofloxacinina deve essere interrotto e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. L’arto o gli arti affetti devono essere adeguatamente trattati (per es. immobilizzazione). I corticosteroidi non devono essere usati in presenza di segni di tendinopatia.

Malattia da Clostridium difficile

Se si manifesta una diarrea, in particolare se grave, persistente e/o con sanguinamento, durante o dopo la terapia con levofloxacinina (anche diverse settimane dopo il trattamento), questa può essere sintomatica della malattia da Clostridium difficile (CDAD). La severità della CDAD può variare in un range da lieve a pericolosa per la vita; la forma più grave è la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.8). È pertanto importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che sviluppano diarrea grave durante o dopo il trattamento con levofloxacinina. In caso di CDAD sospetta o confermata, deve essere interrotta immediatamente la terapia con levofloxacinina e devono essere adottate immediate misure terapeutiche. In questo contesto clinico i prodotti che inibiscono la peristalsi sono controindicati.

Pazienti predisposti ad attacchi convulsivi

I chinoloni possono abbassare la soglia convulsiva e di conseguenza possono scatenare convulsioni. Levofloxacinina è controindicata in pazienti con anamnesi di epilessia (vedere paragrafo 4.3), e, come per altri

chinolonici, deve essere usato con estrema cautela in pazienti predisposti ad attacchi convulsivi, o in pazienti che ricevono terapie concomitanti con principi attivi come la teofillina che riducono la soglia convulsiva cerebrale (vedere paragrafo 4.5). In caso di convulsioni (vedere paragrafo 4.8) il trattamento con levofloxacina deve essere interrotto.

Pazienti con carenza della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi

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

Pazienti con compromissione renale

Poiché levofloxacina viene escreta principalmente per via renale, le dosi di AGILEV devono essere opportunamente adattate in caso di compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni di ipersensibilità

Levofloxacina 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 medico o recarsi al pronto soccorso in modo che vengano adottati opportuni trattamenti d'emergenza.

Reazioni avverse cutanee gravi

Con levofloxacina sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCARs) che includono necrosi epidermica tossica (TEN: nota anche come sindrome di Lyell), sindrome di Steven Johnson (SJS) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che potrebbero essere pericolose per la vita o fatali (vedere paragrafo 4.8). Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere avvisati dei segni e dei sintomi di SCAR e devono essere attentamente monitorati. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, levofloxacina deve essere interrotta immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Se il paziente con l'uso di levofloxacina ha sviluppato una SCAR come SJS, TEN o DRESS, il trattamento con levofloxacina nel paziente non deve essere ripreso in qualsiasi momento.

Disglicemia

Come accade con tutti i chinoloni, sono stati segnalati disturbi della glicemia, inclusa sia ipoglicemia che iperglicemia, che si presentano più frequentemente negli anziani, solitamente in pazienti diabetici che sono in trattamento concomitante con ipoglicemizzanti orali (ad esempio glibenclamide) o con insulina. Sono stati segnalati casi di coma ipoglicemico. Si raccomanda di monitorare attentamente la glicemia nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.8).

Il trattamento con Agilev deve essere interrotto immediatamente se il paziente segnala disturbi della glicemia e deve essere presa in considerazione una terapia antibatterica alternativa non-fluorochinolonica.

Prevenzione della fotosensibilizzazione

Durante la terapia con levofloxacina è stata segnalata fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.8) Si raccomanda ai pazienti di non esporsi inutilmente alla luce solare intensa o a raggi U.V. artificiali (es. lampada solare, solarium) durante il trattamento e per 48 ore dopo la fine del trattamento al fine di evitare l'insorgenza di fotosensibilizzazione.

Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

A causa di un possibile incremento dei valori dei test di coagulazione (PT/INR) e/o dei sanguinamenti in pazienti trattati con levofloxacin in associazione con un antagonista della vitamina K (es. warfarin), i test di coagulazione devono essere monitorati, quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni psicotiche

Nei pazienti che assumono chinoloni, inclusa 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 levofloxacin immediatamente al primo segno o sintomo di queste reazioni e si devono avvisare i pazienti di contattare il loro medico per un consiglio. Si deve prendere in considerazione una terapia antibatterica alternativa non-fluorochinolonica 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 medicinali che notoriamente prolungano l'intervallo QT (ad esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- squilibrio elettrolitico non compensato (per esempio ipokaliemia, ipomagnesiemia)
- malattie cardiache (ad esempio insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia). I pazienti anziani e le donne potrebbero essere più sensibili ai medicinali che prolungano l'intervallo QTc.

Pertanto si deve esercitare cautela quando si usano fluorochinoloni, inclusa levofloxacin, in queste popolazioni (vedere paragrafi 4.2, 4.5, 4.8 e 4.9)

Neuropatia periferica

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

Patologie epatobiliari

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

Esacerbazione della miastenia gravis

I fluorochinoloni, inclusa levofloxacin, hanno attività bloccante neuromuscolare e possono esasperare la debolezza muscolare in pazienti con miastenia gravis. Durante la commercializzazione, reazioni avverse

gravi, incluso decesso e necessità di supporto respiratorio, sono state associate all'uso di fluorochinoloni in pazienti con miastenia gravis. Levofloxacin non è raccomandata in pazienti con anamnesi di miastenia gravis.

Disturbi della vista

Se la visione diviene offuscata o si verifica un qualsiasi effetto sugli occhi, si deve consultare immediatamente un oculista (vedere paragrafi 4.7 e 4.8).

Superinfezione

L'uso di levofloxacin, specie se prolungato, può risultare nella crescita di organismi non sensibili. Se si verifica superinfezione in corso di terapia, vanno intraprese le opportune misure.

Interferenza con le analisi di laboratorio

Nei pazienti trattati con levofloxacin, la determinazione degli oppiacei nelle urine può dare risultati falso-positivi. Per confermare la positività può essere necessario eseguire l'analisi con un metodo più specifico. Levofloxacin può inibire la crescita del *Mycobacterium tuberculosis* e, pertanto, può dare risultati falsi negativi nella diagnosi batteriologica di tubercolosi.

Aneurisma e dissezione dell'aorta, e rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica

Studi epidemiologici riferiscono un rischio accresciuto di aneurisma e dissezione dell'aorta, in particolare nei pazienti anziani, nonché di rigurgito aortico e mitralico dopo l'assunzione di fluorochinoloni. Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, i fluorochinoloni devono essere usati soltanto dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche in soggetti con storia familiare positiva di aneurisma o malattia congenita delle valvole cardiache, o in pazienti con diagnosi pregressa di aneurisma e/o dissezione dell'aorta o malattia delle valvole cardiache, o in presenza di altri fattori di rischio o condizioni predisponenti:

- sia per aneurisma e dissezione dell'aorta che per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad es., disturbi del tessuto connettivo quali sindrome di Marfan o sindrome di Ehlers-Danlos, sindrome di Turner, malattia di Behcet, ipertensione, artrite reumatoide) o, in aggiunta:
- per aneurisma e dissezione dell'aorta (ad es., disturbi vascolari quali arterite di Takayasu o arterite a cellule giganti, o aterosclerosi nota o sindrome di Sjögren) o, in aggiunta:
- per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad es., endocardite infettiva).

Il rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, e di una loro rottura, può essere accresciuto in pazienti trattati contemporaneamente con corticosteroidi sistemici.

In caso di comparsa improvvisa di dolore addominale, toracico o dorsale/lombare, si deve consigliare ai pazienti di consultare immediatamente il medico del pronto soccorso.

I pazienti devono inoltre rivolgersi immediatamente al medico in presenza di dispnea acuta, palpitazioni cardiache di nuova insorgenza o sviluppo di edema addominale o delle estremità inferiori.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto di altri medicinali su AGILEV

Sali di ferro, sali di zinco, antiacidi contenenti magnesio o alluminio, didanosina

L'assorbimento di levofloxacin risulta significativamente ridotto quando AGILEV compresse viene somministrato in concomitanza con sali di ferro, sali di zinco, antiacidi contenenti magnesio o alluminio o didanosina (solo formulazioni di didanosina contenenti tamponi di alluminio o magnesio). La somministrazione concomitante di fluorochinoloni con multi-vitaminici contenenti zinco sembra ridurre l'assorbimento orale. Si raccomanda pertanto che preparazioni contenenti cationi bivalenti o trivalenti, come i sali di ferro o gli antiacidi contenenti magnesio o alluminio, o didanosina (solo formulazioni di didanosina contenenti tamponi di alluminio o magnesio) non vengano assunte nelle 2 ore prima o dopo l'assunzione di compresse di AGILEV (vedere paragrafo 4.2). I sali di calcio hanno un effetto minimo sull'assorbimento orale di levofloxacin.

Sucralfato

Il sucralfato riduce significativamente la biodisponibilit  di AGILEV compresse, quando somministrati contemporaneamente. Pertanto in caso di terapia concomitante si raccomanda di somministrare il sucralfato 2 ore dopo la somministrazione di AGILEV compresse (vedere paragrafo 4.2).

Teofillina, fenbufene 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 pu  verificarsi quando i chinolonici vengono somministrati in concomitanza con teofillina, FANS o altri agenti capaci di ridurre tale soglia.

In presenza di fenbufene le concentrazioni di levofloxacin sono risultate del 13% pi  elevate di quelle osservate somministrando il farmaco da solo.

Probenecid e cimetidina

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

Si richiede particolare cautela in caso di contemporanea somministrazione di levofloxacin con medicinali che possono modificare la secrezione tubulare renale come probenecid e cimetidina, specialmente in pazienti con compromissione della funzionalit  renale.

Altre informazioni rilevanti

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

Effetto di AGILEV 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 (es. warfarin). Pertanto, si devono monitorare i test di coagulazione nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QT

Levofloxacina, come altri fluorochinoloni, deve essere utilizzata con cautela nei pazienti che assumono medicinali che notoriamente prolungano l'intervallo QT (ad esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici) (vedere paragrafo 4.4 "Prolungamento dell'intervallo QT").

Altre informazioni importanti

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

Altre forme di interazione

Cibo

Poiché non esistono interazioni di particolare rilevanza clinica con il cibo, **AGILEV** compresse può essere somministrato indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi sono dati limitati sull'uso di levofloxacina in donne in gravidanza. Gli studi di riproduzione sull'animale non hanno evidenziato effetti diretti o indiretti pericolosi di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, in assenza di dati nell'uomo ed a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinoloni alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita, levofloxacina non deve essere impiegata in donne in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

AGILEV è controindicato in donne che allattano al seno. Vi sono informazioni insufficienti sull'escrezione di levofloxacina nel latte umano; tuttavia altri fluorochinoloni sono escreti nel latte umano. In assenza di dati nell'uomo ed a causa di rischi sperimentali di danno da fluorochinoloni alle cartilagini che sostengono pesi dell'organismo in crescita, levofloxacina non deve essere impiegata in donne che allattano al seno (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Fertilità

Levofloxacina non ha causato diminuzione della fertilità o dei risultati riproduttivi nei ratti.

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

Alcuni effetti indesiderati di levofloxacina (es. capogiri, vertigini, sonnolenza, disturbi visivi) possono alterare la capacità di concentrazione e di reazione del paziente con conseguente rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (ad es. durante la guida di automobili e l'uso di macchinari).

4.8 Effetti indesiderati

Le informazioni sono riconducibili a studi clinici effettuati su più di 8300 pazienti e ad una vasta esperienza di post-marketing.

Le frequenze nella tabella sono definite secondo la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$),

Comune ($\geq 1/100, < 1/10$),

Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$),

Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$),

Molto raro ($\leq 1/10.000$),

non nota (la frequenza può non essere definita sulla base dei 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 inclusa infezione da Candida, patogeni resistenti.

Patologie del sistema emolinfopoietico

- Non comune: leucopenia, eosinofilia.
- Raro: trombocitopenia, neutropenia.
- Non nota: pancitopenia, agranulocitosi, anemia emolitica.

Disturbi del sistema immunitario

- Raro: angioedema, ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4).
- Non nota: shock anafilattico^a, shock anafilattoide^a (vedere paragrafo 4.4).

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

- Non comune: anoressia.
- Raro: ipoglicemia, particolarmente nei pazienti diabetici, coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4).
- Non nota: iperglicemia (vedere paragrafo 4.4).

*Disturbi psichiatrici**

- Comune: insonnia.
- Non comune: ansia, stato confusionale, nervosismo.
- Raro: reazioni psicotiche (con ad es. allucinazioni e paranoia), depressione, agitazione, sogni anomali, incubi, delirio.
- Non nota: reazioni psicotiche con comportamenti autolesivi compresi ideazione o tentativi di suicidio (vedere paragrafo 4.4).

*Patologie del sistema nervoso**

- Comune: cefalea, capogiri.
- Non comune: sonnolenza, tremori, disgeusia.

- Raro: convulsioni (vedere paragrafi 4.3 e 4.4), parestesie, compromissione della memoria.
- Non nota: neuropatia periferica sensoriale (vedere paragrafo 4.4), neuropatia periferica senso motoria (vedere paragrafo 4.4), parosmia inclusa anosmia, discinesia, disordini extrapiramidali, ageusia, sincope, ipertensione intracranica benigna.

*Patologie dell'occhio**

- Raro: disturbi della vista quali visione offuscata (vedere paragrafo 4.4).
- Non nota: perdita temporanea della vista (vedere paragrafo 4.4), uveite.

*Patologie dell'orecchio e del labirinto**

- Non comune: vertigini.
- Raro: tinnito.
- Non nota: perdita dell'udito, riduzione dell'udito.

*Patologie cardiache ***

- Raro: tachicardia, palpitazioni.
- Non nota: tachicardia ventricolare che può portare ad arresto cardiaco, aritmia ventricolare e torsione di punta (segnalate soprattutto in pazienti con fattore di rischio per un prolungamento dell'intervallo QT), elettrocardiogramma con prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).

*Patologie vascolari ***

- Raro: ipotensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

- Non comune: dispnea.
- Non nota: broncospasmo, polmonite allergica.

Patologie gastrointestinali:

- Comune: diarrea, vomito, nausea.
- Non comune: dolore addominale, dispepsia, flatulenza, stipsi.
- Non nota: diarrea con perdite ematiche che in casi molto rari può essere segnale di un'enterocolite inclusa la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4), pancreatite.

Patologie epatobiliari:

- Comune: aumento degli enzimi epatici (ALT – AST, fosfatasi alcalina, GGT).
- Non comune: aumento della bilirubina ematica.
- Non nota: ittero e gravi lesioni epatiche, inclusi casi di insufficienza epatica acuta letale, essenzialmente in pazienti con gravi patologie preesistenti (vedere paragrafo 4.4), epatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo ^b

- Non comune: eruzione cutanea, prurito, orticaria, iperidrosi.
- Non nota: necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4), vasculite leucocitoclastica, stomatite.
- Raro: Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4), eruzione fissa da farmaco

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

Patologie endocrine

- Raro: Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

- Non comune: artralgia, mialgia.
- Raro: disturbi a carico dei tendini (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) compresa tendinite (es. tendine di Achille), indebolimento muscolare che può risultare di particolare rilevanza in soggetti affetti da miastenia grave (vedere paragrafo 4.4).
- Non nota: rhabdomiolisi, rottura del tendine (es. tendine di Achille) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4), rottura dei legamenti, rottura muscolare, artrite.

Patologie renali ed urinarie

- Non comune: aumento della creatinina ematica.
- Raro: insufficienza renale acuta (ad esempio dovuta a nefrite interstiziale).

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

- Non comune: astenia.
- Raro: piressia.
- Non nota: dolore (incluso mal di schiena, dolore toracico e alle estremità).

Altri effetti indesiderati associati alla somministrazione di fluorochinoloni includono:

- attacchi di porfiria in pazienti con porfiria.

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

**Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.4).

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

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 AGILEV compresse sono quelli a livello del Sistema Nervoso Centrale quali: confusione, capogiri, compromissione della coscienza, attacchi convulsivi, prolungamento dell'intervallo QT e reazioni gastrointestinali quali: nausea, erosioni della mucosa.

Nell'esperienza dopo la commercializzazione del medicinale sono stati osservati effetti a carico del sistema nervoso centrale inclusi stato confusionale, convulsioni, allucinazioni e tremore.

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 levofloxacin. Non sono noti antidoti specifici.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici chinolonici, fluorochinoloni; codice ATC: J01MA 12.

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

Meccanismo d'azione

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

Relazione PK/PD

Il grado di attività antibatterica di levofloxacin 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

La resistenza a levofloxacin viene acquisita attraverso un processo a step con mutazioni al sito bersaglio in entrambe le topoisomerasi di tipo II, DNA girasi e topoisomerasi IV. Anche altri meccanismi di resistenza quali barriere di permeabilità (comune in *Pseudomonas aeruginosa*) e meccanismi di efflusso possono modificare la suscettibilità a levofloxacin.

C'è resistenza crociata tra levofloxacin ed altri fluorochinoloni. Per il particolare meccanismo di azione non c'è generalmente resistenza crociata tra levofloxacin ed altre classi di agenti antibatterici.

Breakpoint

I valori di MIC breakpoint (mg/l), raccomandati dall'EUCAST per levofloxacin, 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 (concentrazione minima inibitoria), per levofloxacin, raccomandati dall'EUCAST (versione 2.0, 01-01-2012):

| Patogeno | Sensibile | Resistente |
|----------|-----------|------------|
|----------|-----------|------------|

| | | |
|--|----------|----------|
| Enterobacteriaceae | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |
| Pseudomonas spp. | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |
| Acinetobacter spp. | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |
| Staphylococcus spp. | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |
| S. pneumoniae ¹ | ≤ 2 mg/l | > 2 mg/l |
| Streptococcus A, B, C, G | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |
| H. influenzae ^{2,3} | ≤ 1 mg/l | > 1 mg/l |
| M. catharralis ³ | ≤ 1 mg/l | > 1 mg/l |
| Breakpoint non-specie correlati ⁴ | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |

¹ I breakpoints sono correlati alla terapia ad alte dosi.

² Si possono verificare bassi livelli di resistenza ai fluorochinoloni (MIC di ciprofloxacina di 0,12–0,5 mg/l) ma non vi è evidenza che questa resistenza abbia importanza clinica nelle infezioni del tratto respiratorio con H. influenzae.

³ 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. Fino a quando non vi sia evidenza di una risposta clinica per isolati confermati con MIC superiore ai livelli di breakpoint di resistenza attuali, questi isolati devono essere riportati resistenti.

⁴ I valori di breakpoint si applicano a una dose orale da 500 mg x 1 a 500 mg x 2 e a una dose endovenosa da 500 mg x 1 a 500 mg x 2.

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

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

Specie comunemente sensibili

Batteri Aerobi Gram-positivi

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus meticillino-sensibile

Staphylococcus saprophyticus

Streptococchi di gruppo C e G

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Batteri Aerobi Gram-negativi

Eikenella corrodens,

Haemophilus influenzae

Haemophilus para-influenzae

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Batteri Anaerobi

Peptostreptococcus

Altri

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma hominis

Ureaplasma urealyticum

Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema

Batteri Aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus meticillino-resistente*

Staphylococcus spp coagulasi negativo

Batteri Aerobi Gram-negativi

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Batteri Anaerobi

Bacteroides fragilis

Ceppi intrinsecamente resistenti

Batteri aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecium

*S. aureus meticillina resistente possiede molto probabilmente resistenza crociata ai fluorochinoloni, inclusa levofloxacin.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Somministrata per via orale, levofloxacin è rapidamente e quasi completamente assorbita con una concentrazione al picco plasmatico che si ottiene in 1-2 ore.

La biodisponibilità assoluta è pari al 99-100%.

Il cibo ha poco effetto sull'assorbimento di levofloxacin.

Lo stato stazionario viene raggiunto entro 48 ore con un regime posologico di 500 mg una o due volte al giorno.

Distribuzione

Il legame di levofloxacin con proteine sieriche è pari a circa il 30-40%.

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

Penetrazione nei tessuti e nei liquidi dell'organismo:

È stato mostrato che levofloxacin penetra nella mucosa bronchiale, nei liquidi degli epitelii di rivestimento, nei macrofagi alveolari, nel tessuto polmonare, nella cute (liquido di bolla), nel tessuto prostatico e nell'urina. Tuttavia, levofloxacin ha una scarsa penetrazione nel fluido cerebro-spinale.

Biotrasformazione

Levofloxacin viene metabolizzata in una piccola parte nei metaboliti desmetil-levofloxacin e levofloxacin N-ossido. Questi metaboliti sono < 5% della dose escreta nelle urine. Levofloxacin è stabile dal punto di vista stereochimico e non è soggetta ad inversione chirale.

Eliminazione

In seguito a somministrazione orale ed endovenosa, levofloxacin viene eliminata dal plasma lentamente ($t_{1/2}$: 6-8 ore).

L'escrezione è prevalentemente renale (> 85% della dose somministrata).

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

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

Levofloxacin mostra una farmacocinetica lineare entro un range da 50 a 1000 mg.

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza renale

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

Farmacocinetica nell'insufficienza renale dopo singola dose orale di 500 mg.

| | | | |
|---------------------------|------|-------|-------|
| CI _{CR} (ml/min) | < 20 | 20-49 | 50-80 |
| CI _R (ml/min) | 13 | 26 | 57 |
| $t_{1/2}$ (h) | 35 | 27 | 9 |

Anziani

Non vi sono differenze significative nella cinetica di levofloxacinina tra anziani e giovani, ad eccezione di quelle associate con variazioni nella clearance della creatinina.

Differenze tra i sessi

Analisi separate tra soggetti di sesso maschile e femminile hanno messo in evidenza delle piccole e marginali differenze nella farmacocinetica di levofloxacinina.

Non ci sono evidenze circa la rilevanza clinica di tali differenze.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici non hanno mostrato alcun pericolo particolare per la specie umana in base a studi convenzionali di tossicità di una dose singola, tossicità a dosi ripetute, potenziale carcinogenico e tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

Levofloxacinina non ha causato compromissione della fertilità o della riproduzione nel ratto ed il solo effetto sul feto è stato il ritardo della maturazione come risultato della tossicità materna.

Levofloxacinina non ha indotto mutazioni geniche sulle cellule batteriche o di mammiferi, ma ha indotto aberrazioni cromosomiche in vitro sulle cellule di polmone di criceto cinese. Questi effetti possono essere attribuiti all'inibizione della topoisomerasi II.I test in vivo (micronucleo, scambio dei cromatidi cellulari, sintesi del DNA non programmato, test letale dominante) non evidenziano alcun potenziale genotossico.

Studi nel topo hanno evidenziato un'attività fototossica di levofloxacinina solo a dosi molto elevate.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Cellulosa microcristallina, crospovidone, ipromellosa, talco, magnesio stearato.

Rivestimento:

ipromellosa, macrogol 400, titanio diossido (E171), talco, ferro ossido giallo (E172), ferro ossido rosso (E172)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio in cartone e blister in PVC/Alluminio contenente 5 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti da esso derivati devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KONPHARMA S.r.l.

Via Pietro Della Valle n. 1

00193 Roma

Italia

8. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 040132019 - AGILEV 250 mg compresse rivestite con film – 5 compresse

AIC n. 040132021 - AGILEV 500 mg compresse rivestite con film – 5 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 ottobre 2011

Data del rinnovo più recente: 21 dicembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO