

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levofloxacino Accord 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Levofloxacino Accord 500 mg:

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de levofloxacino como principio activo correspondiente a 512,46 mg de levofloxacino hemihidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Levofloxacino Accord 500 mg: comprimidos recubiertos con película con forma de cápsula, biconvexos, de color rosa, con un línea de rotura en ambas caras, grabados con “L” y “V” a ambos lados de la línea de rotura en una de las caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Levofloxacino Accord está indicado, en adultos, para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Sinusitis bacteriana aguda.
- Exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis)
- Cistitis no complicada (ver sección 4.4)
- Neumonía adquirida en la comunidad.
- Infecciones de la piel y de tejidos blandos complicadas.

Para las infecciones arriba mencionadas, Levofloxacino Accord solo se debe utilizar cuando no se considere apropiado el uso de otros antibacterianos recomendados de forma habitual para el tratamiento de estas infecciones.

- Pielonefritis aguda e infecciones del tracto urinario complicadas (ver sección 4.4).
- Prostatitis bacteriana crónica.
- Ántrax por inhalación: profilaxis post-exposición y tratamiento curativo (ver sección 4.4)

Levofloxacino Accord también puede ser utilizado para completar el tratamiento en pacientes que han mostrado una mejora durante el tratamiento inicial con levofloxacino por vía intravenosa.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los antibióticos.

4.2. Posología y forma de administración

Los comprimidos de levofloxacin se administran una o dos veces al día. La dosis depende del tipo y gravedad de la infección y de la sensibilidad del presunto patógeno causante.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento varía según la evolución de la enfermedad (ver la tabla más adelante). Como ocurre con el tratamiento con antibióticos en general, la administración de los comprimidos de levofloxacin debe continuarse durante 48 a 72 horas como mínimo después de que el paciente esté sin fiebre o se hayan obtenido pruebas de la erradicación bacteriana.

Para levofloxacin se pueden ofrecer las siguientes recomendaciones de dosis:

Dosis en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min)

Indicación	Pauta posológica diaria (según gravedad de la infección)	Duración del tratamiento (según gravedad)
Sinusitis bacteriana aguda	500 mg una vez al día	10 - 14 días
Exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis)	500 mg una vez al día	7 - 10 días
Neumonía adquirida en la comunidad	500 mg una o dos veces al día	7 - 14 días
Pielonefritis aguda	500 mg una vez al día	7 - 10 días
Cistitis no complicada	250 mg una vez al día	3 días
Prostatitis bacteriana crónica	500 mg una vez al día	28 días
Infecciones de piel y tejidos blandos complicadas	500 mg una o dos veces al día	7 - 14 días
Antrax por inhalación	500 mg una vez al día	8 semanas

Poblaciones especiales

Dosis en pacientes con alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina ≤ 50ml/min)

Aclaramiento de Creatinina	Pauta posológica		
	250 mg / 24 h	500 mg / 24 h	500 mg / 12 h
	Dosis inicial: 250 mg	Dosis inicial: 500 mg	Dosis inicial: 500 mg
50-20 ml/min	Después: 125 mg/24 h	Después: 250 mg/24 h	Después: 250 mg/12 h
19-10 ml/min	Después: 125 mg/48 h	Después: 125 mg/24 h	Después: 125 mg/12 h
<10 ml/min (incluyendo hemodiálisis y DPCA) ¹	Después: 125 mg/48 h	Después: 125 mg/24 h	Después: 125 mg/24 h

¹ No se precisan dosis adicionales tras hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA).

Pacientes con alteración de la función hepática

No es necesario ajustar la dosis, ya que el levofloxacin no se metaboliza de forma mayoritaria en el hígado y se elimina fundamentalmente por vía renal.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada, salvo en caso de alteración de la función renal (ver sección 4.4 “Tendinitis y rotura del tendón” y “Prolongación del intervalo QT”).

Población pediátrica

Levofloxacin está contraindicado en niños o en adolescentes en crecimiento (ver sección 4.3).

Forma de administración

Los comprimidos de levofloxacino deben tragarse sin masticar, con una cantidad de líquido suficiente. Pueden partirse por la ranura para ajustar la dosis. Pueden tomarse durante o entre las comidas. Los comprimidos de levofloxacino deben tomarse como mínimo dos horas antes o después de la administración de sales de hierro, sales de zinc, antiácidos con magnesio o aluminio, o didanosina (*solo formulaciones de didanosina con magnesio o aluminio que contengan agentes tampón*) y la administración de sucralfato, ya que podría reducirse su absorción (ver sección 4.5).

4.3. Contraindicaciones

Levofloxacino no debe ser empleado:

- En pacientes con hipersensibilidad a levofloxacino, otras quinolonas o a cualquiera de los excipientes, incluidos en la sección 6.1.
- En pacientes con epilepsia.
- En pacientes con antecedentes de trastornos de los tendones relacionados con la Administración de fluoroquinolonas.
- En niños o adolescentes en fase de crecimiento.
- Durante el embarazo.
- En mujeres en período de lactancia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe evitar el uso de levofloxacino en pacientes que hayan experimentado con anterioridad reacciones adversas graves con el uso de medicamentos que contienen quinolonas o fluoroquinolonas (ver sección 4.8). El tratamiento de estos pacientes con levofloxacino sólo se debe iniciar en ausencia de opciones terapéuticas alternativas y después de una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo (ver también sección 4.3).

Diseción y aneurisma aórticos y regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas.

Los estudios epidemiológicos informan de un aumento del riesgo de aneurisma y diseción aórticos especialmente en pacientes de edad avanzada, y de regurgitación de válvulas mitral y aórtica tras la administración de fluoroquinolonas. Se han notificado casos de diseción o aneurisma aórticos, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas (ver sección 4.8)..

Por consiguiente, las fluoroquinolonas solo se deben utilizar tras una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo y tras considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad por aneurisma enfermedades congénitas de las válvulas cardíacas, en pacientes diagnosticados de aneurisma aórtico y/o diseción aórtica preexistentes o enfermedades de las válvulas cardíacas o en presencia de otros factores de riesgo o trastornos que predispongan a:

- Tanto para la diseción y aneurisma aórticos como para la regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (por ejemplo, trastornos del tejido conjuntivo como el síndrome de Marfan o Ehlers-Danlos, el síndrome de Turner,, enfermedad de Behçet, hipertensión y artritis reumatoide).
- Diseción y aneurisma aórticos (por ejemplo, trastornos vasculares como la arteritis de Takayasu, la arteritis de células gigantes, la aterosclerosis conocida o el síndrome de Sjögren); o
- Regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (p. ej., endocarditis infecciosa).

El riesgo de diseción y aneurisma aórticos y su rotura también puede aumentar en pacientes tratados de forma concomitante con corticoesteroides sistémicos.

En caso de dolor abdominal, torácico o de espalda repentino, se indicará a los pacientes que consulten de inmediato a un médico en un servicio de urgencias.

Staphylococcus aureus resistentes a la metilina (SARM)

S. aureus resistente a meticilina (SARM) tiene muchas probabilidades de poseer co-resistencia a fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin. Por tanto, no se recomienda levofloxacin para el tratamiento de infecciones por SARM a menos que los resultados del laboratorio confirmen la sensibilidad del organismo al levofloxacin (normalmente los agentes antimicrobianos se consideran inadecuados para el tratamiento de las infecciones por SARM).

Levofloxacin puede ser utilizado en el tratamiento de la Sinusitis Bacteriana Aguda y Exacerbación Aguda de la Bronquitis Crónica cuando estas infecciones han sido adecuadamente diagnosticadas.

La resistencia a fluorquinolonas de *E. coli* - el patógeno más común que provoca infecciones del tracto urinario- varía en la Unión Europea. A los médicos se les aconseja que tomen en cuenta la prevalencia local de resistencia de *E. coli* a las fluorquinolonas.

Antrax por inhalación: el uso en humanos está basado en los datos de sensibilidad *in vitro* de *Bacillus anthracis* y en los datos experimentales de animales, junto con los limitados datos en humanos. Los médicos deben hacer referencia a los documentos consensuados nacionales e internacionales para el tratamiento del ántrax.

Tendinitis y rotura de tendones

Se pueden producir tendinitis y rotura de tendones (especialmente, pero no únicamente limitada, al tendón de Aquiles), a veces bilateral, ya en las primeras 48 horas desde el inicio del tratamiento con quinolonas y fluoroquinolonas, y se han notificado casos hasta varios meses después de interrumpir el mismo. El riesgo de tendinitis y rotura de tendones se encuentra aumentado en los pacientes de edad avanzada, en los pacientes con insuficiencia renal, en pacientes que han recibido trasplantes de órganos sólidos, en pacientes tratados con dosis diarias de 1000 mg de levofloxacin y en los pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de corticosteroides. Se debe ajustar la dosis diaria en pacientes de edad avanzada en base al aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2).

Ante el primer signo de tendinitis (p. ej., tumefacción dolorosa, inflamación), se debe interrumpir el tratamiento con levofloxacin y se debe considerar un tratamiento alternativo. Se deben tratar de manera apropiada (p. ej., inmovilización) la(s) extremidad(es) afectada(s). No se deben utilizar corticosteroides si se producen signos de tendinopatía.

Enfermedad asociada a *Clostridium difficile*

Una diarrea, especialmente si es grave, persistente y/o sanguinolenta, durante o después del tratamiento con levofloxacin (incluyendo varias semanas después del tratamiento), puede ser síntoma de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD). La gravedad de la EACD desde leve a amenazante para la vida, cuya forma más grave es la colitis pseudomembranosa (ver sección 4.8). Es por ello importante considerar este diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea grave durante o después del tratamiento con levofloxacin. En caso de sospecha o de confirmación de EACD, debe suspenderse inmediatamente la administración de levofloxacin e iniciarse el tratamiento apropiado lo antes posible (p. ej.: metronidazol o vancomicina oral). En esta situación clínica están contraindicados los medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Pacientes con predisposición a convulsiones

Las quinolonas pueden disminuir el umbral epiléptico y pueden desencadenar convulsiones. Levofloxacin está contraindicado en pacientes con antecedentes de epilepsia (ver sección 4.3) y, como otras quinolonas, debe emplearse con extrema precaución en pacientes propensos a las convulsiones o en tratamiento simultáneo con principios activos que disminuyen el umbral de convulsiones de origen cerebral, como teofilina (ver sección 4.5). En caso de producirse crisis convulsiones (ver sección 4.8) debe suspenderse el tratamiento con levofloxacin.

Pacientes con deficiencia de G-6- fosfato deshidrogenasa

Los pacientes con deficiencia latente o real en la actividad de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden ser propensos a reacciones hemolíticas al ser tratados con agentes antibacterianos a base de quinolonas. Por ello, en caso de tener que usar levofloxacin en estos pacientes, debe monitorizarse la posible aparición de hemólisis.

Pacientes con insuficiencia renal

Dado que levofloxacin se elimina principalmente por vía renal, la dosis de levofloxacin deberá ajustarse en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Reacciones de hipersensibilidad

Levofloxacin puede provocar reacciones graves de hipersensibilidad potencialmente mortales (como angioedema y hasta shock anafiláctico), a veces después de la dosis inicial (ver sección 4.8). Los pacientes deben interrumpir inmediatamente el tratamiento y ponerse en contacto con su médico o un médico de urgencias que aplicará las medidas de urgencia adecuadas.

Reacciones graves cutáneas (ampollas)

Los casos de graves reacciones cutáneas (ampollas) tales como el Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica han sido notificados con levofloxacin (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser advertidos de ponerse en contacto con su médico inmediatamente antes de continuar con el tratamiento si las reacciones de la piel y/o mucosas se producen.

Disglucemia

Como ocurre con todas las quinolonas, se ha descrito alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo hipoglucemia e hiperglucemia, habitualmente en pacientes diabéticos que recibían tratamiento concomitante con un agente hipoglucemiante oral (p. ej.: glibenclamida) o con insulina. Se han descrito casos de coma hipoglucémico. En los pacientes diabéticos se recomienda un atento control de la glucosa en sangre (ver sección 4.8.).

Prevención de la fotosensibilidad

La fotosensibilización ha sido notificada con levofloxacin (ver sección 4.8). Se recomienda que los pacientes no se expongan innecesariamente a la luz solar intensa ni a fuentes artificiales de luz UV (como lámparas solares, solarium) durante el tratamiento y durante las siguientes 48 horas después de la finalización del mismo, para evitar la fotosensibilidad.

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Debido al posible aumento en las pruebas de coagulación (PT/INR) y/o de hemorragias en pacientes tratados con levofloxacin en combinación con un antagonista de la vitamina K (p. ej.: warfarina), deben controlarse las pruebas de coagulación cuando se administren estos fármacos simultáneamente (ver sección 4.5).

Reacciones psicóticas

Se han notificado reacciones psicóticas en pacientes tratados con quinolonas, incluido levofloxacin. En casos muy raros esas reacciones han evolucionado hacia pensamientos suicidas y comportamientos agresivos hacia uno mismo, a veces después de una sola dosis de levofloxacin (ver sección 4.8). En caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, deberá interrumpirse la administración de levofloxacin y aplicarse las medidas oportunas. Se recomienda precaución si se va a emplear levofloxacin en pacientes psicóticos o en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

Trastornos cardiacos

Debe tenerse precaución cuando se utilicen fluoroquinolonas, incluido levofloxacin, en pacientes con factores de riesgo conocidos para prolongación del intervalo QT, como, por ejemplo:

- Síndrome congénito de QT prolongado:
- Utilización simultánea de fármacos que se sepa que prolongan el intervalo QT (como antiarrítmicos de clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).
- Desequilibrio electrolítico no corregido (como hipopotasemia, hipomagnesemia).
- Cardiopatía (p. Ej.: insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, bradicardia).

Los pacientes de edad avanzada y las mujeres pueden ser más sensibles a la prolongación del intervalo QTc. Por tanto, se debe tener cuidado en estas poblaciones al usar fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin. (Ver secciones 4.2 *Pacientes de edad avanzada*, 4.5, 4.8, 4.9).

Neuropatía periférica

En pacientes tratados con quinolonas y fluoroquinolonas se han notificado casos de polineuropatía sensitiva o sensitivo-motora que dieron lugar a parestesia, hipoestesia, disestesia o debilidad. Se debe indicar a los pacientes en tratamiento con levofloxacin que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía, tales como dolor, quemazón, hormigueo, entumecimiento o debilidad, para prevenir el desarrollo de una afección potencialmente irreversible (ver sección 4.8).

Trastornos hepatobiliares

Con levofloxacin se han descrito casos de necrosis hepática hasta llegar a insuficiencia hepática fatal, principalmente en pacientes con enfermedades subyacentes graves, como sepsis (ver sección 4.8). Se debe advertir a los pacientes que interrumpan el tratamiento y se pongan en contacto con su médico si aparecen signos y síntomas de enfermedad hepática, como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso.

Exacerbación de Miastenia gravis

Las fluorquinolonas, incluyendo levofloxacin, tienen actividad bloqueante neuromuscular y pueden agravar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis. Reacciones adversas graves post-comercialización, incluida la muerte y la necesidad de asistencia respiratoria, han sido asociadas al uso de fluorquinolonas en pacientes con miastenia gravis. Levofloxacin no está recomendado en pacientes con antecedentes conocidos de miastenia gravis.

Trastornos oculares

Si hay alteración de la visión o se experimenta algún efecto en los ojos, debe ser consultado inmediatamente al oftalmólogo (ver secciones 4.7 y 4.8)

Sobreinfección

El uso de levofloxacin, especialmente si es prolongado, puede producir un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Si durante el tratamiento ocurriera una sobreinfección, deben tomarse las medidas oportunas.

Interferencias con pruebas analíticas

En pacientes tratados con levofloxacin la determinación de opiáceos en orina puede dar resultados falsos positivos. Se deberá confirmar el resultado positivo a opiáceos por algún otro método más específico. El levofloxacin puede inhibir el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*, y por tanto, puede dar resultados falsos negativos en el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis

Reacciones adversas graves incapacitantes, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles

Se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves incapacitantes, de duración prolongada (persistentes durante meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a diferentes y, en ocasiones, múltiples sistemas corporales (musculoesquelético, nervioso, psiquiátrico y sensorial) en pacientes que recibieron quinolonas y fluoroquinolonas, con independencia de su edad y de los factores de riesgo preexistentes. Ante los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave se debe interrumpir de manera inmediata el tratamiento con levofloxacin, y se indicará a los pacientes que contacten con su médico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre el levofloxacin

Sales de hierro, sales de zinc, antiácidos que contienen magnesio o aluminio, didanosina

La absorción de levofloxacin disminuye significativamente cuando se administran concomitantemente sales de hierro o antiácidos que contienen magnesio o aluminio o didanosina (didanosina formulada solo como agentes tampón que contienen aluminio o magnesio). La administración concomitante de fluorquinolonas con multi-vitaminas que contienen zinc parece reducir su absorción oral. Se recomienda que no se tomen preparados que contengan cationes divalentes o trivalentes, como sales de hierro, sales de

zinc, antiácidos que contengan magnesio o aluminio o didanosina (*didanosina formulada solo como agentes tampón que contienen aluminio o magnesio*), durante las 2 horas anteriores o posteriores a la administración de levofloxacin (ver sección 4.2). Las sales de calcio tienen un mínimo efecto en la absorción oral de levofloxacin.

Sucralfato

La biodisponibilidad de levofloxacin disminuye significativamente cuando se administra junto al sucralfato. En caso de que el paciente deba recibir tratamiento conjunto con los dos fármacos, se recomienda administrar el sucralfato 2 horas después de la administración de levofloxacin (ver sección 4.2).

Teofilina, fenbufeno o fármacos antiinflamatorios no esteroideos similares

En un ensayo clínico no se hallaron interacciones farmacocinéticas entre levofloxacin y teofilina. Sin embargo, puede producirse una marcada disminución del umbral convulsivo en la administración concomitante de quinolonas con teofilina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, u otros agentes que disminuyen dicho umbral.

Las concentraciones de levofloxacin fueron aproximadamente un 13 % más elevadas en presencia de fenbufen que cuando se administró sólo.

Probenecid y cimetidina

Probenecid y cimetidina tienen un efecto estadísticamente significativo en la eliminación de levofloxacin. El aclaramiento renal de levofloxacin se vio reducido por cimetidina (24%) y probenecid (34%). Esto se debe a que ambas sustancias pueden bloquear la secreción tubular renal de levofloxacin. De todas maneras, en las dosis utilizadas en el estudio, las diferencias estadísticamente significativas observadas en la farmacocinética probablemente no tienen relevancia clínica.

Se debe tener precaución al administrar levofloxacin conjuntamente con fármacos que afectan la secreción tubular renal como probenecid y cimetidina, especialmente en pacientes con alteración de la función renal.

Otra información relevante

Se han llevado a cabo estudios de farmacología clínica para investigar las posibles interacciones farmacocinéticas entre levofloxacin y otros fármacos prescritos habitualmente. La farmacocinética de levofloxacin no se altera de forma clínicamente relevante cuando se administra el producto junto con los siguientes fármacos:

- Carbonato cálcico.
- Digoxina
- Glibenclamida.
- Ranitidina.

Efecto del levofloxacin sobre otros medicamentos

Ciclosporina

La vida media de ciclosporina se incrementó en un 33%, cuando se administró conjuntamente con levofloxacin.

Antagonistas de la Vitamina K

Se han notificado incrementos en las pruebas de la coagulación (PT/INR) y/o de la hemorragia que pueden ser graves, en pacientes tratados con levofloxacin en combinación con un antagonista de la vitamina K (p.ej. warfarina). Por lo tanto deberían controlarse las pruebas de la coagulación en aquellos pacientes que estén en tratamiento con antagonistas de la vitamina K (ver sección 4.4).

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Como con otras fluoroquinolonas, debe utilizarse con precaución levofloxacin en los pacientes tratados con medicamentos de los que se sabe que prolongan el intervalo QT (p.ej. antiarrítmicos de clases IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos) (ver sección 4.4 Prolongación del intervalo QT).

Otra información relevante

Un estudio de interacción farmacocinética, el levofloxacinó no afectó la farmacocinética de la teofilina (sustrato de prueba para CYP1A2), lo cual indica, que el levofloxacinó no es un inhibidor de la CYP1A2.

Otras formas de interacciones

Alimentos

No hay una interacción clínicamente relevante con los alimentos. Por tanto, puede administrarse levofloxacinó con independencia de la ingesta de comidas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de datos limitados sobre el uso de levofloxacinó en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indicaron daños directos ni indirectos respecto a la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

De todas maneras, dada la ausencia de datos en humanos, Levofloxacinó Alter comprimidos no deberá utilizarse en mujeres embarazadas, debido al riesgo, demostrado experimentalmente, de lesión por fluoroquinolonas sobre los cartílagos que soportan peso de los organismos en desarrollo (ver secciones 4.3 y 5.3).

Lactancia

Levofloxacinó está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia. No existe suficiente información sobre la excreción de levofloxacinó en la leche humana, sin embargo, otras fluorquinolonas se excretan en la leche materna.

Dada la ausencia de datos en humanos y debido al riesgo, demostrado experimentalmente, de daño por fluoroquinolonas sobre los cartílagos que soportan peso de los organismos en desarrollo, levofloxacinó no debe ser usado en lactancia (ver secciones 4.3 y 5.3).

Fertilidad

Levofloxacinó no causó alteración de la fertilidad o de la función reproductora en ratas.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunas reacciones adversas (p.ej. mareo/vértigo, somnolencia, alteraciones visuales) pueden perjudicar la habilidad del paciente para concentrarse y reaccionar, constituyendo un factor de riesgo en las situaciones en las que estas habilidades son de especial importancia (p.ej. conducir un automóvil o utilizar maquinaria).

4.8. Reacciones adversas

La información que se presenta a continuación se basa en los datos de estudios clínicos en más de 8.300 pacientes y en la amplia experiencia post-comercialización.

Las frecuencias se definen siguiendo la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Desconocida (no pueden estimarse a partir de los datos de que se dispone)

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden descendente según su gravedad.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir
---	---	--	--	--

				de los datos disponibles).
Infecciones e infestaciones		Infecciones fúngicas incluida la infección por Cándida Patógenos resistentes		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia Eosinofilia	Trombocitopenia Neutropenia	Pancitopenia Agranulocitosis Anemia hemolítica
Trastornos del Sistema inmunológico		Angioedema Hipersensibilidad (ver sección 4.4)		Shock anafiláctico ^a Shock anafilactoide ^a (ver sección 4.4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	Hipoglucemia particularmente en pacientes diabéticos (ver sección 4.4)	Hiperoglucemia Coma Hipoglucémico (ver sección 4.4)
Trastornos Psiquiátricos*	Insomnio	Ansiedad Estado de confusión Nerviosismo	Reacciones psicóticas (p. ej. Alucinaciones, paranoia) Depresión Agitación Sueños anormales Pesadillas	Trastornos psicóticos con comportamiento autolesivo, incluyendo ideas suicidas o intentos de suicidio (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema nervioso*	Cefalea Mareos	Somnolencia Temblor Disgeusia	Convulsiones (ver secciones 4.3 y 4.4) Parestesia	Neuropatía sensorial periférica (ver sección 4.4) Neuropatía periférica motora sensorial (ver sección 4.4) Parosmia incluyendo anosmia discinesia Trastorno extrapiramidal Ageusia Síncope Hipertensión intracraneal benigna
Trastornos Oculares*			Alteraciones visuales tales como visión borrosa (ver sección 4.4)	Pérdida de visión transitoria (ver sección 4.4)
Trastornos del oído y del laberinto*		Vértigo	Tinnitus	Pérdida de audición Deficiencia auditiva
Trastornos			Taquicardia	Taquicardia

Cardíacos**			Palpitación	ventricular, que puede resultar en parada cardíaca Arritmia ventricular y Torsade de pointes (notificados predominantemente en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT), Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (ver secciones 4.4 y 4.9)
Trastornos Vasculares**			Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea		Broncoespasmo Neumonitis alérgica
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Náuseas	Dolor abdominal, Dispepsia, Flatulencia, Estreñimiento		Diarrea hemorrágica, que, en casos muy raros, puede ser indicativa de enterocolitis, incluida colitis pseudomembranosa. (ver sección 4.4) Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Aumento de enzimas hepáticas (ALT/AST, fosfatasa alcalina, GGT)	Aumento de bilirrubina en sangre		Ictericia y daño hepático severo, incluyendo casos con insuficiencia hepática aguda, principalmente en pacientes con enfermedades graves subyacentes (ver sección 4.4). Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo b		Exantema Prurito Urticaria Hiperhidrosis		Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, Eritema multiforme, Reacción de fotosensibilidad (ver sección 4.4) Vasculitis leucocitoclástica Estomatitis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*		Artralgia Mialgia	Trastornos del tendón (ver secciones 4.3 y 4.4) incluyendo tendinitis (p.ej. tendón de Aquiles) Debilidad muscular que puede ser de especial importancia en pacientes con miastenia gravis (ver sección 4.4)	Rabdomiólisis. Rotura de tendón (p.ej. tendón de Aquiles) (ver secciones 4.3 y 4.4). Rotura de ligamento Rotura muscular Artritis
Trastornos renales y urinarios		Aumento de la creatinina en sangre	Insuficiencia renal aguda (p.ej. debido a Nefritis intersticial)	
Trastornos generales y lugar de administración *		Astenia	Pirexia	Dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor torácico y en las extremidades).

a: Las reacciones anafilácticas y anafilactoides en ocasiones pueden producirse incluso después de la primera dosis

b: Las reacciones mucocutáneas pueden producirse incluso después de la primera dosis

*Se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves, incapacitantes, de duración prolongada (incluso meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a varios, en ocasiones múltiples, sistemas orgánicos y sentidos (incluyendo reacciones tales como tendinitis, rotura de tendones, artralgia, dolor en las extremidades, alteración de la marcha, neuropatías asociadas a parestesia, depresión, fatiga, deterioro de la memoria, trastornos del sueño y deterioro de la audición, la visión, el gusto y el olfato) en relación con el uso de quinolonas y fluoroquinolonas, en algunos casos con independencia de factores de riesgo preexistentes (ver sección 4.4).

** Se han notificado casos de disección y aneurisma aórticos, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas (ver sección 4.4).

Otras reacciones adversas que han sido asociadas con la administración de fluoroquinolonas:

- ataques de porfiria en pacientes con porfiria.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

De acuerdo con los estudios de toxicidad animal o con los estudios clínicos farmacológicos llevados a cabo con dosis supraterapéuticas, los signos más importantes que cabe esperar tras una sobredosis aguda de levofloxacin son alteraciones del sistema nervioso central, tales como confusión, mareo, alteración de la

consciencia y crisis convulsivas, así como aumentos del intervalo QT y síntomas gastrointestinales en la forma de náuseas y erosiones mucosas.

Efectos sobre el SNC, incluyendo estado de confusión, convulsiones, alucinaciones, y el temblor se han observado en la experiencia post-comercialización.

En caso de que se produjera una sobredosis, deberá instituirse tratamiento sintomático. Debería llevarse a cabo monitorización ECG, por la posibilidad de prolongación del intervalo QT. Para la protección de la mucosa gástrica, pueden utilizarse antiácidos. La hemodiálisis, incluyendo diálisis peritoneal y DPCA no son efectivas para eliminar el levofloxacin. No existe un antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos del grupo de las quinolonas, fluoroquinolonas.

Código ATC: J01MA12

Levofloxacin es un agente antibacteriano sintético de amplio espectro, de la familia de las fluoroquinolonas y es el enantiómero S (-) del principio activo racémico ofloxacin.

Mecanismo de acción

Como agente antibacteriano fluoroquinolónico, levofloxacin actúa sobre el complejo ADN-ADN girasa y sobre la topoisomerasa IV.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

La importancia de la actividad bactericida del levofloxacin depende de la proporción de la concentración máxima en suero (C_{máx}) o del área bajo la curva (AUC) y la concentración mínima inhibitoria (CMI).

Mecanismo de resistencia

La resistencia a levofloxacin se adquiere a través de un proceso gradual por mutaciones en el punto diana de la topoisomerasa II, ADN girasa y en la topoisomerasa IV. Otros mecanismos de resistencia como la disminución de permeabilidad de la membrana (común en *Pseudomonas aeruginosa*) y mecanismo de expulsión también pueden afectar la sensibilidad al levofloxacin.

Se ha observado la resistencia cruzada entre levofloxacin y otras fluoroquinolonas. Debido al mecanismo de acción, generalmente no hay resistencias cruzadas entre levofloxacin y otras clases de agentes antibacterianos.

Puntos de corte

El EUCAST recomendó unos puntos de corte de CMI para levofloxacin, separando los organismos sensibles de los de sensibilidad intermedios y estos últimos de los resistentes que se presentan para el análisis de CMI (mg/L) en la tabla adjunta:

EUCAST clinical CMI puntos de corte para levofloxacin (versión 2.0, 2012-01-01):

Patógeno	Sensibles	Resistentes
Enterobacteriaceae	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/L	>2 mg/L
<i>Streptococcus</i> A,B,C,G	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>H. influenzae</i> ^{2,3} <i>M. catarrhalis</i>	≤1 mg/L	>1 mg/L
Puntos de corte no relacionados con especies ⁴	≤1 mg/L	>2 mg/L

1. Los puntos de corte para levofloxacinó están relacionados con la terapia de altas dosis.
2. Nivel bajo de resistencia a las fluoroquinolonas (ciprofloxacino CMI de 0,12-0,5 mg / l) puede ocurrir, pero no hay evidencia de que esta resistencia sea de importancia clínica en las infecciones del tracto respiratorio debidas a *H. influenzae*.
3. Las cepas con valores de CMI por encima del punto de corte susceptible son muy raras o no se han notificado. Los ensayos de identificación y sensibilidad antimicrobiana en cualquier aislado deben repetirse y si se confirma el resultado, el aislado debe enviarse a un laboratorio de referencia. Hasta que no tengamos una evidencia en relación a la respuesta clínica para el extracto confirmado con CMI por encima del punto de corte actual resistente, se deberá notificar como resistente
4. Los puntos de corte se aplican a una dosis oral de 500 mg x 1 a 500 mg x 2 y una dosis intravenosa de 500 mg x 1 a 500 mg x 2.

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies y es aconsejable una información local sobre resistencias, especialmente cuando se trate de infecciones graves. Según las necesidades, se debe pedir asesoramiento de los expertos cuando la prevalencia de resistencias locales sea tal que resulte cuestionable la utilidad del agente, al menos en algunos de los tipos de infecciones.

Especies frecuentemente sensibles
<u>Bacterias aerobias Gram-positivas</u>
<i>Bacillus anthracis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococci</i> , group C y G <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Bacterias aerobias Gram -negativas</u>
<i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus para-influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i>
<u>Bacterias anaerobias</u>
<i>Peptostreptococcus</i>
<u>Otros</u>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema
<u>Bacterias aerobias Gram-positivas</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina≠ <i>Staphylococcus</i> spp coagulasa negativo
<u>Bacterias aerobias Gram-negativas</u>

<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Providencia stuartii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<u>Bacterias anaeróbicas</u>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Cepas intrínsecamente resistentes</u>
<u>Bacterias aerobias Gram-positivas</u>
<i>Enterococcus faecium</i>

≠ Es muy probable que *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, posean co-resistencia a las fluorquinolonas, incluyendo levofloxacino.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Levofloxacino se absorbe rápida y casi completamente, tras su administración oral, obteniéndose las concentraciones plasmáticas máximas en el plazo de 1-2 horas. La biodisponibilidad absoluta es del 99-100%.

Los alimentos afectan poco la absorción de levofloxacino.

El estado estacionario se alcanza dentro de las 48 horas después de una pauta de 500 mg una vez o dos veces al día dosis.

Distribución

Aproximadamente el 30 - 40% de levofloxacino se une a las proteínas séricas. El volumen de distribución medio del levofloxacino es de aproximadamente 100 l después de únicas y repetidas dosis de 500 mg, lo que indica una amplia distribución en los tejidos corporales.

Penetración en tejidos y líquidos orgánicos:

Levofloxacino penetra en la mucosa bronquial, el fluido del revestimiento epitelial, macrófagos alveolares, tejido pulmonar, la piel (líquido de la ampolla), el tejido prostático y orina. Sin embargo, el levofloxacino presenta baja penetración en el líquido cefalorraquídeo.

Metabolismo

Levofloxacino se metaboliza muy poco, siendo sus metabolitos el desmetil-levofloxacino y el N-óxido de levofloxacino. Estos metabolitos suponen menos del 5% de la dosis eliminada por orina. Levofloxacino es estereoquímicamente estable y no sufre inversión quiral.

Eliminación

Levofloxacino se elimina del plasma de manera relativamente lenta ($t_{1/2}$: 6 - 8 h), tras la administración oral e intravenosa. Su eliminación tiene lugar fundamentalmente por vía renal (>85% de la dosis administrada).

El promedio aparente del aclaramiento corporal total del levofloxacino tras una dosis única de 500 mg fue 175 +/- 29,2 ml/min.

No existen diferencias importantes en la farmacocinética del levofloxacinó ya sea su administración intravenosa u oral, lo que sugiere que las vías oral e intravenosa son intercambiables.

Linealidad

Levofloxacinó sigue una farmacocinética lineal en un rango de 50 a 1000 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal influye sobre la farmacocinética de levofloxacinó. Con la disminución de la función renal, disminuyen la eliminación y aclaramiento renales, y aumentan las semividas de eliminación, según la siguiente tabla:

Farmacocinética en insuficiencia renal después de la dosis oral única de 500 mg

CICR [ml/min]	<20	20 - 49	50 - 80
CIR [ml/min]	13	26	57
t _{1/2} [h]	35	27	9

Pacientes de edad avanzada

No existen diferencias significativas en la cinética de levofloxacinó entre los sujetos jóvenes y ancianos, excepto las asociadas a las diferencias en el aclaramiento de creatinina.

Diferencias por sexos

En los análisis separados para hombres y mujeres se observaron pequeñas o insignificantes diferencias en la farmacocinética de levofloxacinó entre los dos sexos. La significación clínica de estas diferencias es poco clara.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No hay datos preclínicos que revelen un especial riesgo en humanos basándose en los estudios convencionales de toxicidad de dosis única, toxicidad a dosis repetida, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva y del desarrollo.

Levofloxacinó no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad o la actividad reproductiva en ratas y su único efecto sobre el feto fue el retraso de su maduración como resultado de la toxicidad del producto en las madres.

Levofloxacinó no indujo mutaciones genéticas en células bacterianas o de mamífero, pero indujo aberraciones cromosómicas en células pulmonares de hámster chino *in vitro*. Estos efectos se pueden atribuir a la inhibición de la topoisomerasa II. En ensayos *in vivo* (test del micronúcleo, test de intercambio de cromátidas hermanas, test de síntesis de ADN no programada, y ensayo letal dominante) no mostró ningún potencial genotóxico.

Los estudios realizados en el ratón, mostraron que levofloxacinó tiene actividad fototóxica sólo a dosis muy altas. Levofloxacinó no mostró ser potencialmente genotóxico en un ensayo de fotomutagenicidad y redujo el desarrollo de tumores en un estudio de fotocarcinogénesis.

Al igual que con otras fluoroquinolonas, levofloxacinó mostró efectos sobre los cartílagos (desarrollo de vesículas y cavidades) en ratas y perros. Estos hallazgos fueron más marcados en los animales jóvenes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Povidona

Crospovidona (Tipo B)
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra,

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa E5
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 400
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172),

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister PVC/Al:

Tamaño de los envases de Levofloxacino Accord 500 mg: 1, 2, 5, 7, 10, 30, 50, 200 y 500 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª planta
08039 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Levofloxacino Accord 500 mg - 74700

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre de 2011/Febrero 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2021