

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levofloxacino Aurobindo 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de levofloxacino (como levofloxacino hemihidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Levofloxacino Aurobindo 500 mg

Comprimidos recubiertos con película de color rosa, biconvexos, con forma de cápsula, marcados por una cara con los números “1” y “4” a ambos lados de la ranura de fraccionamiento y con la letra “T” por la otra. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

Para las infecciones arriba mencionadas, levofloxacino sólo se debe utilizar cuando el uso de otros agentes antibacterianos recomendados habitualmente para el tratamiento inicial de estas infecciones se considere inapropiado.

- Pielonefritis aguda e infecciones complicadas del tracto urinario (ver sección 4.4).
- Prostatitis bacteriana crónica.
- Ántrax por inhalación: para la prevención después de la exposición y para el tratamiento curativo (ver sección 4.4).

Levofloxacino también se puede utilizar para completar la terapia en pacientes que han mostrado una mejora durante el tratamiento inicial con levofloxacino por vía intravenosa.

Se debe tener en consideración las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Levofloxacino comprimidos se administra una o dos veces al día. La dosis depende del tipo y de la gravedad de la infección así como de la sensibilidad del probable agente causal.

Levofloxacin también se puede utilizar para completar la terapia en pacientes que han mostrado una mejora durante el tratamiento inicial con levofloxacin por vía intravenosa. Dada la bioequivalencia entre las formas parenteral y oral, se puede utilizar la misma dosis.

Posología

Las dosis recomendadas para levofloxacin son las siguientes:

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

| Indicación | Pauta posológica diaria (según la gravedad) | Duración del tratamiento (según la 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 |
| Infecciones complicadas del tracto urinario | 500 mg una vez al día | 7 - 14 días |
| Cistitis no complicadas | 250 mg una vez al día | 3 días |
| Prostatitis bacteriana crónica | 500 mg una vez al día | 28 días |
| Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos | 500 mg una o dos veces al día | 7 - 14 días |
| Ántrax por inhalación | 500 mg una vez al día | 8 semanas |

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min)

| Aclaramiento de creatinina | Pauta posológica | | |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | 250 mg/24 h | 500 mg/24 h | 500 mg/12 h |
| | <i>dosis inicial: 250 mg</i> | <i>dosis inicial: 500 mg</i> | <i>dosis inicial: 500 mg</i> |
| 50-20 ml/min | <i>después: 125 mg/24 h</i> | <i>después: 250 mg/24 h</i> | <i>después: 250 mg/12 h</i> |
| 19-10 ml/min | <i>después: 125 mg/48 h</i> | <i>después: 125 mg/24 h</i> | <i>después: 125 mg/12 h</i> |
| < 10 ml/min (incluyendo hemodiálisis y DPCA) ¹ | <i>después: 125 mg/48 h</i> | <i>después: 125 mg/24 h</i> | <i>después: 125 mg/24 h</i> |

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

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis, ya que levofloxacin no se metaboliza en cantidades importantes en el hígado y se elimina fundamentalmente por los riñones.

Población de edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis en población de edad avanzada, salvo que sea requerido teniendo en cuenta la función renal (ver sección 4.4. “Tendinitis y rotura de tendón” y “Prolongación del intervalo QT”).

Población pediátrica

Levofloxacin está contraindicado en niños y adolescentes en desarrollo (ver sección 4.3).

Forma de administración

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

4.3. Contraindicaciones

Levofloxacinó comprimidos no se debe usar:

- en pacientes con hipersensibilidad a levofloxacinó, u otras quinolonas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- en pacientes con epilepsia,
- en pacientes con antecedentes de trastornos del tendón relacionados con la administración de fluoroquinolonas,
- en niños o adolescentes en fase de crecimiento,
- durante el embarazo,
- en mujeres en periodo de lactancia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe evitar el uso de levofloxacinó 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 levofloxacinó 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).

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 levofloxacinó, y se indicará a los pacientes que contacten con su médico.

S. aureus resistente a metilina (SARM) presenta con mucha probabilidad co-resistencia a fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacinó. Por lo tanto, no se recomienda levofloxacinó para el tratamiento de infecciones por SARM conocidas o sospechadas a no ser que los resultados de laboratorio hayan confirmado la sensibilidad del organismo a levofloxacinó (y los agentes antibacterianos recomendados habitualmente para el tratamiento de infecciones por SARM sean considerados inadecuados).

Levofloxacinó se puede utilizar en el tratamiento de la Sinusitis Bacteriana Aguda y de la Exacerbación Aguda de la Bronquitis Crónica cuando estas infecciones se hayan diagnosticado adecuadamente.

La resistencia a fluoroquinolonas de *E. coli* - el microorganismo más comúnmente implicado en infecciones del tracto urinario - varía en la Unión Europea. Los prescriptores deben de tener en cuenta las tasas de resistencia local en *E. coli* a fluoroquinolonas.

Ántrax por inhalación

El uso en humanos se basa en los datos de sensibilidad del *Bacillus anthracis in vitro* y en datos procedentes de experimentación animal, junto con datos limitados en humanos. Los médicos prescriptores

deben referirse a documentos consensuados tanto nacional y/o internacionalmente en cuanto al 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 1.000 mg de levofloxacin y en los pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de corticosteroides.

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

La diarrea, particularmente si es grave, persistente y/o sanguinolenta, durante o tras el tratamiento con levofloxacin (incluyendo varias semanas después del tratamiento), podría ser síntoma de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD). La gravedad de la EACD puede variar desde leve a amenazante para la vida, cuya forma más grave es la colitis pseudomembranosa (ver sección 4.8). Por lo tanto es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea grave durante o después del tratamiento con levofloxacin. En caso de sospecha o de confirmación de EACD, se deberá suspender inmediatamente la administración de levofloxacin y los pacientes deberán iniciar el tratamiento apropiado lo antes posible. En esta situación clínica se encuentran contraindicados los medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Pacientes con predisposición convulsiva

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, al igual que con otras quinolonas, se debe utilizar con extrema precaución en los pacientes predisuestos a presentar convulsiones o en tratamiento concomitante con principios activos que disminuyan el umbral convulsivo cerebral, como la teofilina (ver sección 4.5). En el caso de crisis convulsivas (ver sección 4.8) se deberá suspender el tratamiento con levofloxacin.

Pacientes con deficiencia en la G-6-fosfato deshidrogenasa

Los pacientes con defectos latentes o manifiestos en la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden tener una mayor tendencia a presentar reacciones hemolíticas cuando son tratados con agentes antibacterianos quinolónicos. Por lo tanto, en caso de tener que usar levofloxacin en estos pacientes, debe monitorizarse la posible aparición de hemólisis.

Pacientes con insuficiencia renal

La dosis de levofloxacin deberá ajustarse en los pacientes con insuficiencia renal dado que levofloxacin se elimina fundamentalmente por los riñones (ver sección 4.2).

Reacciones de hipersensibilidad

Levofloxacin puede causar reacciones de hipersensibilidad graves y potencialmente mortales (p.ej. angioedema hasta shock anafiláctico), ocasionalmente tras la administración de la primera dosis (ver sección 4.8). Los pacientes deben interrumpir el tratamiento inmediatamente y contactar con su médico o acudir a urgencias, los cuales tomarán las medidas urgentes necesarias.

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés) incluyendo la necrólisis epidérmica tóxica (NET: también conocida como síndrome de Lyell), el síndrome de

Stevens-Johnson (SJS) y el síndrome de reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con levofloxacino, que pueden ser amenazantes para la vida o mortales (ver sección 4.8). En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos o síntomas que sugieran la aparición de estas reacciones, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento con levofloxacino y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SJS, NET o DRESS con el uso de levofloxacino, no se debe reiniciar el tratamiento con levofloxacino en este paciente en ningún momento.

Alteraciones de la glucemia

Como ocurre con todas las quinolonas, se han notificado alteraciones en la glucosa en sangre, incluyendo tanto hipoglucemia como hiperglucemia, normalmente en pacientes diabéticos que reciben tratamiento concomitante con agentes hipoglucemiantes orales (p.ej. glibenclamida) o con insulina. Se han notificado casos de coma hipoglucémico. En pacientes diabéticos, se recomienda un estrecho seguimiento de la glucosa en sangre (ver sección 4.8).

Prevención de la fotosensibilización

Se ha notificado fotosensibilización con levofloxacino (ver sección 4.8). Se recomienda que los pacientes no se expongan innecesariamente a la luz solar potente o a los rayos UV artificiales (p.ej. lámparas solares, solarium) durante el tratamiento y las 48 horas siguientes a la interrupción del mismo, a fin de prevenir la fotosensibilización.

Pacientes tratados con antagonistas de la Vitamina K

Debido al posible aumento en las pruebas de coagulación (PT/INR) y/o de la hemorragia en pacientes tratados con levofloxacino, en combinación con un antagonista de la vitamina K (p.ej. warfarina), cuando estos fármacos se administren concomitantemente se deberán controlar las pruebas de la coagulación (ver sección 4.5).

Reacciones psicóticas

Se han notificado reacciones psicóticas en pacientes que reciben quinolonas, incluido levofloxacino. En casos muy raros, han derivado en pensamientos suicidas y comportamiento autolesivo, a veces después de una dosis única de levofloxacino (ver sección 4.8). En el caso que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir el tratamiento con levofloxacino y se deben tomar las medidas apropiadas. Se recomienda precaución si levofloxacino se administra a pacientes psicóticos o a pacientes con historial de enfermedad psiquiátrica.

Prolongación del intervalo QT

Las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino, deben usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT, tales como, por ejemplo:

- síndrome congénito de intervalo QT largo,
- uso concomitante de medicamentos de los que se conozca su capacidad de prolongar el intervalo QT (p.ej. antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos),
- desequilibrio electrolítico no corregido (p.ej. hipopotasemia, hipomagnesemia),
- enfermedad cardíaca (p.ej. insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, bradicardia).

Los pacientes de edad avanzada y las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Por lo tanto, se debe tener cuidado cuando se usan las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino, en estas poblaciones. (Ver secciones 4.2 *Población de edad avanzada*, 4.5, 4.8 y 4.9).

Aneurisma y disección aórticos y regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas

En estudios epidemiológicos se ha notificado un aumento del riesgo de disección y aneurisma aórticos, especialmente en pacientes de edad avanzada, y de regurgitación de válvulas mitral y aórtica después de la ingestión de fluoroquinolonas. Se han notificado casos de disección 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 deben utilizarse tras una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios, y tras considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad por aneurisma o enfermedades congénitas de las válvulas cardíacas, en pacientes con un diagnóstico de disección o aneurisma aórticos previos o enfermedades de las válvulas cardíacas, o en presencia de otros factores de riesgo o afecciones que predispongan a:

- Tanto para la disección y aneurisma aórticos como para la regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (por ejemplo, trastornos del tejido conjuntivo como el síndrome de Marfan o el síndrome de Ehlers-Danlos, el síndrome de Turner, enfermedad de Behçet, hipertensión y artritis reumatoide; o
- disección 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 disección 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.

Se debe recomendar a los pacientes que acudan inmediatamente a un médico en caso de disnea aguda, aparición reciente de palpitaciones cardíacas o aparición de edema abdominal o de las extremidades inferiores.

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 levofloxacino 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).

Alteraciones hepatobiliares

Se han notificado casos de necrosis hepática hasta insuficiencia hepática fulminante en pacientes que reciben levofloxacino, principalmente en pacientes con enfermedades de base graves, p.ej. sepsis (ver sección 4.8). Se debe avisar a los pacientes para que suspendan el tratamiento y contacten con su médico si presentan signos y síntomas de enfermedad hepática, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso a la palpación.

Exacerbación de la miastenia gravis

Las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino, tienen actividad bloqueante neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis. Se ha asociado la aparición de reacciones adversas graves después de la comercialización, incluyendo muertes y la necesidad de soporte respiratorio con el uso de fluoroquinolonas en pacientes con miastenia gravis. Levofloxacino no está recomendado en pacientes con antecedentes conocidos de miastenia gravis.

Trastornos oculares

Se debe consultar inmediatamente a un oculista si se deteriora la visión o se experimenta cualquier otro efecto en los ojos (ver secciones 4.7 y 4.8).

Sobreinfección

El uso de levofloxacino, especialmente en tratamientos prolongados, puede ocasionar un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Si durante la terapia, se produce la sobreinfección, se deberán tomar las medidas apropiadas.

Interferencias con pruebas analíticas

En pacientes tratados con levofloxacino la determinación de opiáceos en orina puede dar resultados falsos positivos. Puede ser necesario confirmar el resultado positivo a opiáceos por algún otro método más específico.

Levofloxacino puede inhibir el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* y, por lo tanto, dar lugar a resultados falsos negativos en el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre levofloxacino

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

La absorción de levofloxacino disminuye significativamente cuando se administran concomitantemente con Levofloxacino comprimidos, sales de hierro, antiácidos que contienen magnesio o aluminio, o didanosina (sólo formulaciones de didanosina con aluminio o magnesio que contengan agentes tampón). La administración concomitante de fluoroquinolonas con multivitamínicos que contienen zinc parece reducir la absorción de las mismas por vía oral. Se recomienda que no se tomen preparados que contengan cationes divalentes o trivalentes, como sales de hierro, sales de zinc o antiácidos que contengan magnesio o aluminio, o didanosina (sólo formulaciones de didanosina con aluminio o magnesio que contengan agentes tampón), durante las 2 horas anteriores o posteriores a la administración de Levofloxacino comprimidos (ver sección 4.2). Las sales de calcio tienen un efecto mínimo en la absorción oral de levofloxacino.

Sucralfato

La biodisponibilidad de levofloxacino comprimidos disminuye significativamente cuando se administra junto a sucralfato. En caso de que el paciente deba recibir ambos fármacos sucralfato y levofloxacino, se recomienda administrar el sucralfato 2 horas después de la administración de levofloxacino comprimidos (ver sección 4.2.).

Teofilina, fenbufeno o fármacos antiinflamatorios no esteroideos similares

No se hallaron interacciones farmacocinéticas entre levofloxacino y teofilina en ningún ensayo clínico. Sin embargo, puede producirse una marcada disminución del umbral convulsivo cuando se administran concomitantemente quinolonas con teofilina, con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o con otros agentes que disminuyen dicho umbral.

Las concentraciones de levofloxacino fueron aproximadamente un 13% más elevadas en presencia de fenbufeno que cuando se administró levofloxacino solo.

Probenecid y cimetidina

Probenecid y cimetidina tienen un efecto estadísticamente significativo en la eliminación de levofloxacino. El aclaramiento renal de levofloxacino se vio reducido por cimetidina (24%) y probenecid (34%). Esto se debe a que ambos medicamentos pueden bloquear la secreción tubular renal de levofloxacino. No obstante, para las dosis probadas en el estudio, las diferencias estadísticamente significativas en la cinética probablemente sean de escasa relevancia clínica.

Se debe tener precaución al administrar levofloxacino conjuntamente con medicamentos que afecten a la secreción tubular renal como probenecid y cimetidina, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Otra información relevante

Estudios de farmacología clínica han demostrado que la farmacocinética de levofloxacino no se vio afectada en ningún grado clínicamente relevante cuando se administraba levofloxacino junto con los siguientes medicamentos: carbonato cálcico, digoxina, glibenclamida, ranitidina.

Efecto de levofloxacino sobre otros medicamentos

Ciclosporina

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

Antagonistas de la vitamina K

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

Fármacos con capacidad de prolongar el intervalo QT

Levofloxacino, así como otras fluoroquinolonas, se deben usar con precaución en pacientes que estén recibiendo otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT (p. ej., antiarrítmicos clase IA y III, antidepressivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) (ver sección 4.4 Prolongación del intervalo QT).

Otra información relevante

En un estudio de interacción farmacocinética, levofloxacino no afectó a la farmacocinética de teofilina (sustrato de sondeo para CYP1A2), lo cual indica que levofloxacino no es un inhibidor de CYP1A2

Otras formas de interacción

Alimentos

No se producen interacciones clínicamente relevantes con los alimentos. Por tanto, levofloxacino comprimidos puede administrarse sin necesidad de tener en cuenta la ingesta de alimentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de datos limitados acerca del uso de levofloxacino en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican de forma directa o indirecta efectos perjudiciales respecto a la toxicidad reproductora (ver sección 5.3). Sin embargo, no debe utilizarse levofloxacino en mujeres embarazadas, debido a la ausencia de datos en humanos y a los datos experimentales que sugieren el riesgo de lesión por fluoroquinolonas sobre los cartílagos que soportan peso de los organismos en desarrollo (ver secciones 4.3 y 5.3).

Lactancia

Levofloxacino está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia. No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de levofloxacino en la leche humana; sin embargo, otras fluoroquinolonas se excretan a la leche materna. Levofloxacino no debe utilizarse en mujeres en periodo de lactancia, debido a la ausencia de datos en humanos y a los datos experimentales que sugieren el riesgo de lesión por fluoroquinolonas sobre los cartílagos que soportan peso de los organismos en desarrollo (ver secciones 4.3 y 5.3).

Fertilidad

Levofloxacino 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 alterar la capacidad de los pacientes para concentrarse y reaccionar y, por tanto, constituir un riesgo en aquellas situaciones en las que estas capacidades sean especialmente importantes (p. ej., al conducir un vehículo 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 están definidas según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) | Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|--|--|---|---|---|
| <i>Infecciones e infestaciones</i> | | Infecciones fúngicas incluyendo infección por <i>Candida</i> Resistencia a patógenos | | |
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> | | Leucopenia Eosinofilia | Trombocitopenia Neutropenia | Pancitopenia Agranulocitosis Anemia hemolítica |
| <i>Trastornos endocrinos</i> | | | Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) | |
| <i>Trastornos del sistema inmunológico</i> | | | Angioedema Hipersensibilidad (ver sección 4.4) | Shock anafiláctico ^a Shock anafilactoide ^a (ver sección 4.4) |
| <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i> | | Anorexia | Hipoglucemia, particularmente en pacientes diabéticos (ver sección 4.4) | Hiperoglucemia Coma hipoglucémico (ver sección 4.4) |
| <i>Trastornos psiquiátricos*</i> | Insomnio | Ansiedad Estado de confusión Nerviosismo | Reacciones psicóticas (con p. ej. Alucinaciones, paranoia) Depresión Agitación Sueño anormal Pesadillas | Reacciones psicóticas con comportamiento autolesivo, incluyendo ideas suicidas o intentos de suicidio (ver sección 4.4) |
| <i>Trastornos del</i> | Cefalea | Somnolencia | Convulsiones | Neuropatía |

| | | | | |
|--|--|----------------------|---|--|
| <i>sistema nervioso*</i> | Mareo | Temblor Disgeusia | (ver secciones 4.3 y 4.4) Parestesia | sensorial periférica (ver sección 4.4) Neuropatía periférica sensitivo-motora (ver sección 4.4) Parosmia incluyendo anosmia Discinesia Trastorno extrapiramidal Ageusia Síncope Hipertensión intracraneal benigna |
| <i>Trastornos oculares*</i> | | | Alteraciones visuales tales como visión borrosa (ver sección 4.4) | Pérdida transitoria de la visión (ver sección 4.4) |
| <i>Trastornos del oído y del laberinto*</i> | | Vértigo | Tinnitus | Pérdida de audición Deficiencia auditiva |
| <i>Trastornos cardíacos**</i> | | | Taquicardia, Palpitaciones | Taquicardia ventricular, que puede resultar en parada cardíaca Arritmia ventricular y torsade de pointes (notificados predominantemente en pacientes con factores de riesgo de prolongación QT), intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (ver secciones 4.4 y 4.9) |
| <i>Trastornos vasculares**</i> | <i>Solo aplica a la forma iv: flebitis</i> | | Hipotensión | |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> | | Disnea | | Broncoespasmo Neumonía alérgica |

| | | | | |
|--|---|---|---|--|
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | Diarrea Vómitos Náuseas | Dolor abdominal, Dispepsia, Flatulencia, Estreñimiento | | Diarrea hemorrágica, que, en casos muy raros, puede ser indicativa de enterocolitis, incluyendo colitis pseudomembranosas a. (ver sección 4.4) Pancreatitis |
| <i>Trastornos hepatobiliares</i> | Aumento de enzimas hepáticas (ALT/AST, fosfatasa alcalina, GGT) | Aumento de bilirrubina en sangre | | Ictericia y daño hepático grave, incluyendo casos con insuficiencia hepática aguda fulminante, principalmente en pacientes con enfermedades graves subyacentes (ver sección 4.4). Hepatitis |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo^b</i> | | Exantema Prurito Urticaria Hiperhidrosis | Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4), erupción fija medicamentos a. | Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, Eritema multiforme, Reacción de fotosensibilidad (ver sección 4.4) Vasculitis leucocitoclástica Estomatitis |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*</i> | | Artralgia Mialgia | Trastornos del tendón (ver secciones 4.3 y 4.4) incluyendo tendinitis (p.ej. tendón de Aquiles) Debilidad muscular, que puede ser especialmente importante 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 |
| <i>Trastornos renales y urinarios</i> | | Aumento de la creatinina en | Insuficiencia renal aguda | |

| | | | | |
|---|--|---------|--|--|
| | | sangre | (p.ej. debido a nefritis intersticial) | |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*</i> | <i>Solo aplica a la forma iv: reacción en el lugar de infusión (dolor, enrojecimiento)</i> | Astenia | Pirexia | Dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor torácico y en las extremidades). |

^a: Las reacciones anafilácticas y anafilactoides en ocasiones se pueden producir incluso tras la primera dosis.

^b: Las reacciones mucocutáneas en ocasiones se pueden producir incluso tras 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 incluyen:

- crisis 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: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

De acuerdo con los estudios de toxicidad en animales, o los estudios de farmacología clínica llevados a cabo con dosis supra-terapéuticas, los signos más importantes que cabe esperar tras una sobredosis aguda de Levofloxacino Aurobindo comprimidos son síntomas del sistema nervioso central, tales como confusión, mareo, alteración de la consciencia y crisis convulsivas, aumentos del intervalo QT y alteraciones gastrointestinales, como náuseas y erosiones de la mucosa.

En la experiencia post-comercialización se han observado, efectos sobre el SNC incluyendo estado de confusión, convulsiones, alucinaciones y temblores.

En caso de que se produjera una sobredosis, se debe instituir tratamiento sintomático. Se debe llevar a cabo monitorización ECG, por la posibilidad de prolongación del intervalo QT. Pueden administrarse antiácidos para proteger la mucosa gástrica. La hemodiálisis, incluyendo diálisis peritoneal y DPCA no son efectivos para eliminar el levofloxacino del organismo. No existe un antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Quinolonas antibacterianas, fluoroquinolonas.
Código ATC: J01MA12.

Levofloxacinó es un agente antibacteriano sintético de la familia de las fluoroquinolonas y es el enantiómero S (-) de la sustancia activa racémica ofloxacinó.

Mecanismo de acción

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

Relación PK/PD

El grado de actividad bactericida de levofloxacinó depende del ratio de la concentración máxima en suero ($C_{m\acute{a}x}$) o el área bajo la curva (AUC) y la concentración mínima inhibitoria (CMI).

Mecanismo de resistencia

La resistencia a levofloxacinó 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 levofloxacinó.

Se ha observado la resistencia cruzada entre levofloxacinó y otras fluoroquinolonas. Debido al mecanismo de acción, generalmente no hay resistencia cruzada entre levofloxacinó y otras familias de agentes antibacterianos.

Puntos de corte

El EUCAST recomendó puntos de corte de CMI para levofloxacinó, separando organismos sensibles de los microorganismos con sensibilidad intermedia, y éstos últimos de los organismos resistentes. Estos se presentan en la siguiente tabla para la determinación de CMI (mg/l).

Puntos de corte clínicos EUCAST para levofloxacinó (versión 2.0, 01-01-2012):

| Patógeno | Sensible | Resistente |
|---|----------|------------|
| 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} | ≤1 mg/l | >1 mg/l |
| <i>M.catarrhalis</i> ³ | ≤1 mg/l | >1 mg/l |
| Puntos de corte no relacionados con especies específicas ⁴ | ≤1 mg/l | >2 mg/l |

1. Los puntos de corte para el levofloxacinó se refieren a las dosis altas de tratamiento.
2. Nivel bajo de resistencia a fluoroquinolonas (ciprofloxacino CMIs de 0,12-0,5 mg / l) puede ocurrir pero no hay evidencia que esta resistencia tenga una importancia clínica en infecciones del tracto respiratorio debidas a *H. influenzae*.
3. Cepas con valores CMI por encima del punto de corte son muy raras o no se han notificado. Los tests de identificación y sensibilidad antimicrobiana en cualquier aislado deben repetirse y si el resultado, se confirma se debe enviar el aislado 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, se deberá

notificar como resistente.

4. Los puntos de corte corresponden a una dosis por vía oral de 500 mg x 1 a 500 mg x 2 y a una dosis por vía intravenosa de 500 mg x 1 a 500 mg x 2.

La prevalencia de resistencias para las especies determinadas puede variar geográficamente y con el tiempo, y es preferible la información local sobre resistencias, particularmente en el tratamiento de infecciones graves. Si fuese necesario, se debe buscar la opinión de un experto cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad de un agente en algunos tipos de infección sea cuestionable.

| <u>Especies frecuentemente sensibles</u> |
|--|
| <p><i>Bacterias aerobias Gram-positivas</i> <i>Bacillus anthracis</i> <i>Staphylococcus aureus sensibles a meticilina</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococci, group C y G</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i></p> <p><i>Bacterias aerobias Gram-negativas</i> <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></p> <p><i>Bacterias anaerobias</i> <i>Peptostreptococcus</i></p> <p><i>Otras</i> <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></p> |
| <u>Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema</u> |
| <p><i>Bacterias aerobias Gram-positivas</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a meticilina[‡] <i>Staphylococcus</i> spp coagulasa negativo</p> <p><i>Bacterias aerobias Gram-negativas</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i></p> |

| |
|--|
| <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> |
| <i>Bacterias anaerobias</i> <i>Bacteroides fragilis</i> |
| <u>Cepas intrínsecamente resistentes</u> |
| <i>Bacterias aerobias Gram-positivas</i> <i>Enterococcus faecium</i> |

Staphylococcus aureus resistente a meticilina

‡ Es probable que presente co-resistencia a las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Los alimentos afectan poco la absorción de levofloxacino.

Las condiciones del estado estacionario se alcanzan en 48 horas siguiendo un régimen de dosis de 500 mg una o dos veces al día.

Distribución

Aproximadamente el 30 - 40% de levofloxacino se une a las proteínas séricas.

El volumen de distribución medio de levofloxacino es aproximadamente 100 l después de una dosis única y repetida de 500 mg, lo que indica una amplia distribución en los tejidos corporales.

Penetración en los tejidos y fluidos corporales

Se ha visto que levofloxacino penetra en la mucosa bronquial, fluido del revestimiento epitelial, macrófagos alveolares, tejido pulmonar, piel (líquido de la ampolla), tejido prostático y orina. Sin embargo, levofloxacino tiene una penetración pequeña en líquido cefalorraquídeo.

Biotransformación

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

Eliminación

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

El aclaramiento corporal total medio de levofloxacino después de una única dosis de 500 mg fue de 175 +/- 29,2 ml/min.

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

Linealidad

Levofloxacinó presenta una farmacocinética lineal en el rango de 50 a 1.000 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal influye sobre la farmacocinética de levofloxacinó. Con la disminución de la función renal, disminuyen su eliminación y aclaramiento renales, y aumenta la semivida de eliminación, según la siguiente tabla:

Farmacocinética en insuficiencia renal para una dosis única de 500 mg

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

Pacientes de edad avanzada

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

Diferencias por sexo

En los análisis separados para hombres y mujeres se observaron diferencias por sexo pequeñas o insignificantes en la farmacocinética de levofloxacinó entre los dos sexos. No hay evidencia de que estas diferencias entre los dos sexos sean de relevancia clínica.

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 produjo efectos sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas y su único efecto sobre el feto fue un retraso de su maduración como resultado de la toxicidad del producto sobre las madres.

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

Estudios en ratón mostraron que levofloxacinó tiene actividad fototóxica sólo a dosis muy elevadas. Levofloxacinó no mostró ningún potencial 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 (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

Croscarmelosa sódica
Celulosa microcristalina
Hipromelosa
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (PEG 400)
Talco
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

Blísteres de PVC/Aclar-Aluminio conteniendo 1, 3, 5, 7, 8, 10, 14, 50, 100 y 200 comprimidos recubiertos con película.

Frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) conteniendo 50 y 1000 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Laboratorios Aurobindo, S.L.U.
c/ Hermosilla 11, 4º A
28001 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Levofloxacino Aurobindo 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 74.832.

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

Fecha de la primera autorización: Octubre 2011.

Renovación de la autorización: Junio 2016.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2021