

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levofloxacin Sanovel 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Levofloxacin Sanovel 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

Comprimido recubierto con película, ranurado y de color naranja amarillento pálido.

El comprimido puede dividirse en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Levofloxacin Sanovel 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 bronquitis crónica
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos

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

- Pielonefritis e infecciones complicadas del tracto urinario (ver sección 4.4)
- Prostatitis bacteriana crónica
- Cistitis no complicadas (ver sección 4.4)
- Ántrax por inhalación: para la prevención después de la exposición y para el tratamiento curativo (ver sección 4.4).

Levofloxacin Sanovel 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

Levofloxacin Sanovel 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 Sanovel 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 Sanovel son las siguientes:

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

Indicación	Pauta posológica diaria (en función de la gravedad)	Duración del tratamiento (en función de la gravedad)
Sinusitis bacteriana aguda	500 mg una vez al día	10 - 14 días
Exacerbación aguda de bronquitis crónica	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	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 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)

	Pauta posológica		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Aclaramiento de creatinina	<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>

¹ No 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 Sanovel está contraindicado en niños y adolescentes en desarrollo (ver sección 4.3).

Forma de administración

Levofloxacin Sanovel comprimidos se deben tragar 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. Levofloxacin comprimidos deben 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, (*sólo formulaciones de didanosina con aluminio o magnesio que contengan agentes tampón*), y de administración de sucralfato, ya que podría reducirse su absorción (ver sección 4.5).

4.3. Contraindicaciones

Levofloxacin comprimidos no se debe usar:

- en pacientes con hipersensibilidad al levofloxacin o 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 y adolescentes en fase de crecimiento;
- durante el embarazo;
- en mujeres en periodo de la lactancia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

S. aureus resistente a meticilina (SARM) con mucha probabilidad presenta co-resistencia a fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin. Por lo tanto no se recomienda levofloxacin 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 levofloxacin (y los agentes antibacterianos recomendados habitualmente para el tratamiento de infecciones por SARM sean considerados inadecuados).

Levofloxacin 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 comunmente 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

La tendinitis puede aparecer raramente. Afecta generalmente al tendón de Aquiles, pudiendo llegar a producirse rotura del tendón. La tendinitis y rotura de tendón, algunas veces de forma bilateral, puede producirse en las 48 horas siguientes al inicio del tratamiento con levofloxacin y se han notificado hasta varios meses después de la interrupción del tratamiento. El riesgo de tendinitis y de rotura del tendón es mayor en pacientes de más de 60 años, en pacientes que estén recibiendo dosis diarias de 1000 mg y en pacientes que estén utilizando corticosteroides. Se debe ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada en base al aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2). Por ello, es necesario controlar estrechamente a estos pacientes si se les prescribe levofloxacin. Todos los pacientes deben consultar a su médico en caso de sentir síntomas de tendinitis. En caso de sospecha de tendinitis, se deberá

suspender inmediatamente el tratamiento con levofloxacino e iniciarse el tratamiento apropiado (p. ej. inmovilización) en el tendón afectado (ver secciones 4.3 y 4.8).

Enfermedad asociada a Clostridium difficile

La diarrea, particularmente si es grave, persistente y/o sanguinolenta, durante o tras el tratamiento con levofloxacino (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 levofloxacino. En caso de sospecha o de confirmación de EACD, se deberá suspender inmediatamente la administración de levofloxacino 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. Levofloxacino está contraindicado en pacientes con antecedentes de epilepsia (ver sección 4.3) y, al presentar convulsiones o en tratamiento concomitante con principios activos que disminuyen 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 levofloxacino.

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 levofloxacino en estos pacientes, debe monitorizarse la posible aparición de hemólisis.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Reacciones de hipersensibilidad

Levofloxacino 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 bullosas graves

Se han notificado casos de reacciones bullosas graves de la piel como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica con levofloxacino (ver sección 4.8). Si estas reacciones en la piel y/o mucosas ocurren, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico inmediatamente antes de continuar con el tratamiento.

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 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).

Neuropatía periférica

Se han notificado casos de neuropatía periférica sensorial o sensitivo-motora en pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas, incluido el levofloxacino, que pueden presentarse poco tiempo después del inicio del tratamiento (ver sección 4.8). Se deberá interrumpir el tratamiento con levofloxacino si el paciente presenta síntomas de neuropatía, para prevenir el desarrollo de un estado irreversible.

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 bloqueadora 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

Efecto 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 (solo 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 (solo 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 Sanovel, se recomienda administrar el sucralfato 2 horas después de la administración de Levofloxacino Sanovel 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 redujo 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 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, antidepresivos 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 reproducción 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.

La frecuencia están definidas según 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones		Infecciones Fúngicas incluyendo Infección por Cándida Resistencia a los patógenos		
Trastornos de la sangre y del sistema infático		Leucopenia Eosinofilia	Trombocitopenia Neutropenia	Pancitopenia Agranulocitosis Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema Hipersensibilidad (ver sección 4.4)	Shock anafiláctico ^a Shock anafiláctico ^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 Estados 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)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareo	Somnolencia Temblor Disgeusia	Convulsiones (ver secciones 4.3 y 4.4) Parestesia	Neuropatía periférica (ver sección 4.4) Neuropatía periférica sensitivomotora (ver sección 4.4) Parosmia, incluyendo anosmia Disquinesia Trastorno extrapiramidal Ageusia Síncope

				Hipertensión intracraneal benigna
Trastornos oculares			Alteraciones visuales tales como visión borrosa (ver sección 4.4)	Pérdida transitoria de la visión (ver sección 4.4)
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Tinnitus	Pérdida de audición Deficiencia auditiva
Trastornos cardiacos			Taquicardia Palpitaciones	Taquicardia ventricular que puede resultar en parada cardiaca Arritmia ventricular y torsade de pointes (notificados predominantemente en pacientes con factores de riesgo de prolongación QT), intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (ver sección 4.4 y 4.9)
Trastornos vasculares	<i>Aplicable sólo a la forma IV: Flebitis</i>		Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea		Broncoespasmo Neumonía alérgica
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Náuseas	Dolor abdominal Dispepsia, Flatulencia, Estreñimiento		Diarrea – hemorrágica que en casos muy raros, puede ser indicativa de enterocolitis, incluyendo 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 grave, incluyendo casos con insuficiencia hepática aguda fulminante, principalmente en pacientes con enfermedades graves subyacentes (ver sección 4.4) Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido		Exanthema Prurito,		Necrólisis epidérmica tóxica

subcutáneo		Urticaria, Hiperhidrosis		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 de los 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 secciones 4.4)	Rabdomiólisis Rotura de los 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 alteraciones en el lugar de administración	<i>Aplicable sólo a la forma IV</i> Reacción en el sitio de administración (dolor, enrojecimiento)	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.

Otras reacciones adversas que se han sido asociado a 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: <https://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 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 levofloxacin del organismo. No existe un antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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

Mecanismo de acción

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

Relación PK/PD

El grado de actividad bactericida de levofloxacin depende del ratio de la concentración máxima en suero (Cmax) o el área bajo la curva (ABC) 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 resistencia cruzada entre levofloxacin y otras familias de agentes antibacterianos.

Puntos de corte

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

Puntos de cortes clínicos EUCAST para levofloxacin (versión 2.0, 01-01-2012)

Patógeno	Sensible	Resistente
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤ 2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> ^{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 se refieren a las dosis altas de tratamiento.

² Nivel bajo de resistencia a fluoroquinolonas (ciprofloxacino CMI 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.

Especies comúnmente susceptibles

Bacterias aeróbias Gram-positivas

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus sensible a la meticilina

Staphylococcus saprophyticus

Streptococci, grupo C y G

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Bacterias aeróbias Gram-negativas

Eikenella corrodens

Haemophilus influenzae

Haemophilus para-influenzae

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Bacterias anaeróbias

Peptostreptococcus

Otros

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma hominis

Ureaplasma urealyticum

Especies para las cuales una resistencia adquirida puede ser un problema

Bacterias aerobias Gram-positivas

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus resistente a meticilina*

Staphylococcus spp coagulasa negativo

Bacterias aerobias Gram-negativas

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Bacterias anaeróbicas

Bacteroides fragilis

Cepas intrínsecamente resistentes

Bacterias aerobias Gram-positivas

Enterococcus faecium

**S. aureus* resistente a metilina es probable que presente co-resistencia a 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% del levofloxacino se une a la proteína 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 - 8 h), 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/m.

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

Levofloxacino 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 levofloxacino. 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

Clcr [ml/min]	< 20	20 - 40	50 - 80
ClR [ml/min]	13	26	57
t1/2 [h]	35	27	9

Pacientes de edad avanzada

No existen diferencias significativas en la farmacocinética del levofloxacino entre los sujetos jóvenes y de edad avanzada, a 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 del levofloxacino 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.

Levofloxacino 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.

Levofloxacino 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 levofloxacino tiene actividad fototóxica sólo a dosis muy elevadas. Levofloxacino 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, levofloxacino 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

Hipromelosa

Crosprovidona tipo A
Celulosa microcristalina
Sodio estearil fumarato

Recubrimiento de película

Hiprolosa
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
E6/Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC-PVDC/Aluminio con 1, 3, 5, 7, 8, 10, 50, 100, 200 y 500 comprimidos recubiertos con película en un envase de cartón.

Tamaños de envase: Envases de 1, 3, 5, 7, 8, 10, 50, 100, 200 y 500 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanovel Holding B.V.
John F Kennedylaan
2 p/a KVK, 5612AB Eindhoven,
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Levofloxacin Sanovel 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG
76623

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

Octubre 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2014