

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levofloxacin Sandoz 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 mg de levofloxacin (como hemihidrato).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 25,2 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color anaranjado-rosado, octogonales, biconvexos, con una ranura en una cara.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

- pielonefritis aguda e infecciones complicadas del tracto urinario (ver sección 4.4),
- prostatitis bacteriana crónica,
- ántrax por inhalación: para la profilaxis después de la exposición y para el tratamiento curativo (ver sección 4.4).

En las infecciones abajo mencionadas, levofloxacin solo se debe utilizar cuando el uso de agentes antibacterianos recomendados habitualmente para el tratamiento de estas infecciones se considere inapropiado.

- sinusitis bacteriana aguda,
- exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis),
- neumonía adquirida en la comunidad,
- infecciones de piel y tejidos blandos complicadas,
- cistitis no complicada (ver sección 4.4).

Levofloxacin también se puede utilizar para completar el tratamiento en pacientes que han mostrado una mejora durante el tratamiento inicial con levofloxacin por vía intravenosa.

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

4.2. Posología y forma de administración

Levofloxacinó 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.

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

Posología

Las dosis recomendadas para levofloxacinó 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 bacteriana aguda de 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 del tracto urinario complicadas	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 de piel y tejidos blandos complicadas	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)*	<i>después: 125 mg/48 h</i>	<i>después: 125 mg/24 h</i>	<i>después: 125 mg/24 h</i>

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

Insuficiencia hepática

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

Edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis en pacientes 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

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

Forma de administración

Levofloxacinó comprimidos se debe tragar sin masticar y con una cantidad de líquido suficiente. Se pueden dividir por la ranura para ajustar la dosis. Los comprimidos se pueden tomar durante o entre las comidas.

Levofloxacinó comprimidos se debe tomar 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 reacciones adversas graves en el pasado con el uso de productos que contengan quinolonas o fluoroquinolonas (ver sección 4.8). El tratamiento de estos pacientes con levofloxacinó solo se debe iniciar en ausencia de opciones de tratamiento alternativas y después de una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio (ver también la 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), incapacitantes y potencialmente irreversibles que afectan a sistemas corporales diferentes, a veces múltiples (musculoesquelético, nervioso, psiquiátrico y sensorial), en pacientes que recibieron quinolonas y fluoroquinolonas independientemente 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.

Riesgo de resistencia

S.aureus resistente a meticilina (SARM) con mucha probabilidad presenta 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).

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

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 ha notificado casos hasta varios meses después de interrumpir el mismo. El riesgo de tendinitis y rotura de tendones aumenta en los pacientes que reciben dosis diarias de 1.000 mg de levofloxacin, en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, pacientes que han recibido trasplantes de órganos sólidos y en aquellos tratados simultáneamente con corticosteroides. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de corticosteroides.

A la primera señal de tendinitis (por ejemplo, hinchazón dolorosa, inflamación), se debe interrumpir el tratamiento con levofloxacin y se debe considerar un tratamiento alternativo. La(s) extremidad(es) afectada(s) se deben tratar adecuadamente (p. ej., inmovilización). Los corticosteroides no se deben usar si aparecen signos de tendinopatía.

Mioclónia

Se han notificado casos de mioclónia en pacientes que reciben levofloxacin (ver sección 4.8). El riesgo de mioclónia aumenta en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal si la dosis de levofloxacin no se ajusta según el aclaramiento de creatinina. La administración de levofloxacin se debe interrumpir inmediatamente ante la primera aparición de mioclónia y se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Enfermedad asociada a Clostridium difficile

La diarrea, particularmente si es intensa, 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. Levofloxacinó 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 predispuestos 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 levofloxacinó.

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 levofloxacinó en estos pacientes, se debe monitorizar la posible aparición de hemólisis.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Reacciones de hipersensibilidad

Levofloxacinó 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 medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con levofloxacinó, 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 interrumpir inmediatamente el tratamiento con levofloxacinó y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SJS, NET o DRESS con el uso de levofloxacinó, no se debe reiniciar el tratamiento con levofloxacinó 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, mas frecuentemente en edad avanzada, 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).

El tratamiento con levofloxacinó se debe suspender inmediatamente si un paciente notifica alteración de la glucosa en sangre y se debe considerar un tratamiento antibacteriano alternativo sin fluoroquinolonas.

Prevención de la fotosensibilización

Se ha notificado fotosensibilización con levofloxacinó (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 levofloxacin, en combinación con un antagonista de la vitamina K (p. ej. warfarina), cuando estos medicamentos 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 levofloxacin. En casos muy raros, han derivado en pensamientos suicidas y comportamiento autolesivo, a veces después de una dosis única de levofloxacin (ver sección 4.8). En el caso que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir el tratamiento con levofloxacin inmediatamente ante los primeros signos o síntomas de estas reacciones y se debe advertir a los pacientes de que contacten con su médico para obtener asesoramiento. Se debe considerar un tratamiento antibacteriano alternativo sin fluoroquinolonas y se deben tomar las medidas apropiadas. Se recomienda precaución si levofloxacin se administra a pacientes psicóticos o a pacientes con historial de enfermedad psiquiátrica.

Prolongación del intervalo QT

Las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin, se deben usar 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 levofloxacin, en estas poblaciones (ver secciones 4.2 *Pacientes de edad avanzada*, 4.5, 4.8, y 4.9).

Disección y aneurisma 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 se deben utilizar 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 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 aconsejará a los pacientes que consulten inmediatamente 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 recomendar a los pacientes en tratamiento con levofloxacin que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si se presentan síntomas de neuropatía 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 levofloxacin, principalmente en pacientes con enfermedades subyacentes 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 levofloxacin, 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. Levofloxacin 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 levofloxacin, especialmente en tratamientos prolongados, puede ocasionar una proliferación de microorganismos no sensibles. Si durante el tratamiento se produce la sobreinfección, se deberán tomar las medidas apropiadas.

Pancreatitis aguda

Se puede observar pancreatitis aguda en pacientes que toman levofloxacin. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Los pacientes que experimenten náuseas, malestar general, malestar abdominal, dolor abdominal agudo o vómitos se deben someter a una evaluación médica inmediata. Si se sospecha pancreatitis aguda, se debe suspender levofloxacin; si se confirma, no se debe reiniciar el tratamiento con levofloxacin. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis (ver sección 4.8).

Trastornos de la sangre

Durante el tratamiento con levofloxacin se puede desarrollar insuficiencia de la médula ósea, incluyendo leucopenia, neutropenia, pancitopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, anemia aplásica o agranulocitosis (ver sección 4.8). Si se sospecha de alguno de estos trastornos de la sangre, se debe monitorizar los recuentos sanguíneos. En caso de resultados anormales, se debe considerar la interrupción del tratamiento con levofloxacin.

Interferencias con pruebas analíticas

En pacientes tratados con levofloxacin, 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.

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

Levofloxacin Sandoz contiene lactosa y sodio

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre levofloxacin comprimidos recubiertos con película

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

La absorción de levofloxacin disminuye significativamente cuando se administran concomitantemente con levofloxacin comprimidos, sales de hierro, antiácidos que contienen magnesio o aluminio, o didanosina (*solo fórmulaciones 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 levofloxacin comprimidos (ver sección 4.2). Las sales de calcio tienen un efecto mínimo en la absorción oral de levofloxacin.

Sucralfato

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

Teofilina, fenbufeno o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos similares

No se hallaron interacciones farmacocinéticas entre levofloxacin y teofilina en ningún ensayo clínico. Sin embargo, se puede producir 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 levofloxacin fueron aproximadamente un 13% más elevadas en presencia de fenbufeno que cuando se administró levofloxacin solo.

Probenecid y cimetidina

Probenecid y cimetidina tienen un efecto estadísticamente significativo en la eliminación de levofloxacin. El aclaramiento renal de levofloxacin se redujo por cimetidina (24%) y probenecid (34%). Esto se debe a que ambos medicamentos pueden bloquear la secreción tubular renal de levofloxacin. 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 levofloxacinó 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 levofloxacinó no se vió afectada en ningún grado clínicamente relevante cuando se administraba levofloxacinó junto con los siguientes medicamentos: carbonato cálcico, digoxina, glibenclamida, ranitidina.

Efecto de levofloxacinó sobre otros medicamentos

Ciclosporina

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

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 levofloxacinó 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).

Medicamentos con capacidad de prolongar el intervalo QT

Levofloxacinó, 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, levofloxacinó no afectó a la farmacocinética de teofilina (sustrato de sondeo para CYP1A2), lo cual indica que levofloxacinó no es un inhibidor de CYP1A2.

Otras formas de interacción

Alimentos

No se producen interacciones clínicamente relevantes con los alimentos. Por tanto, levofloxacinó 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 levofloxacinó 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 levofloxacinó 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

Levofloxacinó está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia. No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de levofloxacinó en la leche humana; sin embargo, otras fluoroquinolonas se excretan a la leche materna. Levofloxacinó no se debe utilizar 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

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

Levofloxacinó tiene una influencia menor o moderada sobre la capacidad para conducir o 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 ($\geq 1/100$ 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 e infestaciones		Infecciones fúngicas incluyendo infección por Cándida Resistencia a patógenos		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia Eosinofilia	Trombocitopenia Neutropenia	Insuficiencia de la médula ósea, incluyendo anemia aplásica Pancitopenia Agranulocitosis Anemia hemolítica

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema Hipersensibilidad (ver sección 4.4)	Shock anafiláctico ^a Shock anafilactoide ^a (ver sección 4.4)
Trastornos endocrinos			Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	Hipoglucemia particularmente en pacientes diabéticos Coma hipoglucémico (ver sección 4.4)	Hiperglucemia (ver sección 4.4)
Trastornos psiquiátricos*	Insomnio	Ansiedad Estado de confusión Nerviosismo	Reacciones psicóticas (con p. ej. alucinaciones, paranoia) Depresión Agitación Sueño anormal Pesadillas Delirio	Reacciones psicóticas con comportamiento autolesivo, incluyendo ideas suicidas o intentos de suicidio (ver sección 4.4) Manía
Trastornos del sistema nervioso*	Cefalea Mareo	Somnolencia Temblor Disgeusia	Convulsiones (ver secciones 4.3 y 4.4) Parestesia Alteración de la memoria	Neuropatía periférica sensorial (ver sección 4.4) Neuropatía periférica sensitivo-motora (ver sección 4.4) Parosmia incluyendo anosmia Discinesia Trastorno extrapiramidal Ageusia Síncope Hipertensión intracraneal benigna Mioclonía

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)
Trastornos oculares*			Alteraciones visuales tales como visión borrosa (ver sección 4.4)	Pérdida transitoria de la visión (ver sección 4.4) Uveitis
Trastornos del oído y del laberinto*		Vértigo	Tinnitus	Pérdida de audición Deficiencia auditiva
Trastornos cardíacos**			Taquicardia, Palpitaciones	Taquicardia ventricular que puede resultar en parada cardíaca Arritmia ventricular y <i>torsade de pointes</i> (notificados predominantemente en pacientes con factores de riesgo de prolongación QT), intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (ver secciones 4.4 y 4.9)
Trastornos vasculares**			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 (ver sección 4.4)

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)
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 subcutáneo		Exantema Prurito Urticaria Hiperhidrosis	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4), erupción fija medicamentosa	Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Reacción de fotosensibilidad (ver sección 4.4) Vasculitis leucocitoclástica Estomatitis Hiperpigmentación de la piel
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 importante en pacientes con miastenia gravis (see section 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)	

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)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*		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 como tendinitis, rotura de tendones, artralgia, dolor en las extremidades, alteración de la marcha, neuropatías asociadas a parestesia, depresión, fatiga, deterioro de la memoria, trastorno del sueño y deterioro de la audición, visión, el gusto y el olfato) asociados 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: <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, mioclonía, 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_{max}) 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 de sensibilidad

El Comité Europeo sobre Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST) ha establecido los criterios interpretativos de CMI (concentración mínima inhibidora) para las pruebas de susceptibilidad para levofloxacinó y se enumeran a continuación:

[Evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections - Scientific guideline | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline)

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 aeróbicas Gram-positivas

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus sensibles a 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

Otras

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 resistentes 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 anaeróbias

Bacteroides fragilis

Cepas intrínsecamente resistentes

Bacterias aerobias Gram-positivas

Enterococcus faecium

S. aureus resistente a meticilina es probable que presente co-resistencia a fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Levofloxacin 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 levofloxacin.

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 levofloxacin se une a las proteínas séricas.

El volumen de distribución medio de levofloxacin 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 levofloxacin penetra en la mucosa bronquial, fluido del revestimiento epitelial, macrófagos alveolares, tejido pulmonar, piel (líquido de la ampolla), tejido prostático y orina. Sin embargo, levofloxacin tiene una penetración pequeña en líquido cefalorraquídeo.

Biotransformación

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

Eliminación

Levofloxacin 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 levofloxacin después de una única dosis de 500 mg fue de $175 \pm 29,2$ ml/m.

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

Linealidad

Levofloxacin 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 levofloxacin. 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 levofloxacin 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 levofloxacin 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.

Levofloxacin 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.

Levofloxacin 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 levofloxacin tiene actividad fototóxica sólo a dosis muy elevadas. Levofloxacin 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, levofloxacin 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:

Lactosa monohidrato

Povidona K30

Carboximetilalmidón de patata (tipo A)

Talco

Sílice coloidal anhidra

Croscarmelosa sódica

Dibehenato de glicerol

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa
Hidroxipropilcelulosa
Macrogol 6000
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Talco

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

Los comprimidos recubiertos con película se empaquetan en blísters de aluminio/PVC/TE/PVDC y se insertan en un envase de cartón.

Blísteres: 1, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 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

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

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71.386

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

Fecha de la primera autorización: 19/06/2009

Fecha de la última renovación: 21/01/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.