

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levofloxacino Bluefish 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto 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, de color rosado, en forma de cápsula, de aproximadamente 16 x 8 mm, ranurado en las dos caras. Grabados con una “L” y una “V” a cada lado de la ranura de fractura.

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

Para las infecciones arriba mencionadas levofloxacino solo 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 crónica bacteriana.
- 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)

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.

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. Dada la bioequivalencia entre las formas parenteral y oral, se puede utilizar la misma dosis.

Posología

Las dosis recomendadas para Levofloxacino son las siguientes:

Dosis en 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 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:</i> 250 mg	<i>dosis inicial:</i> 500 mg	<i>dosis inicial:</i> 500 mg
50 - 20 ml/min	<i>después:</i> 125 mg/24 h	<i>después:</i> 250 mg/24 h	<i>después:</i> 250 mg/12 h
19 - 10 ml/min	<i>después:</i> 125 mg/48 h	<i>después:</i> 125 mg/24 h	<i>después:</i> 125 mg/12 h
<10 ml/min (incluyendo hemodiálisis y DPCA) ¹	<i>después:</i> 125 mg/48 h	<i>después:</i> 125 mg/24 h	<i>después:</i> 125 mg/24 h

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

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis ya que levofloxacino 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

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

Forma de administración

Levofloxacino 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. Levofloxacino 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, (*solo fórmulaciones 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

Levofloxacino comprimidos no se debe usar:

- en pacientes con hipersensibilidad a levofloxacino 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

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

Levofloxacino 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 aparece 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 levofloxacino 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 levofloxacino. Todos los pacientes deben consultar a su médico en caso de sentir síntomas de tendinitis. En caso de sospecha de tendinitis, se deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con levofloxacino e iniciarse el tratamiento apropiado (por 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 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 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 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 alteración 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 de emergencia oportunas.

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 levofloxacin (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 fotosensibilidad

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, solárium) 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 descrito 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, debe interrumpirse 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 (por ejemplo antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).
- desequilibrio electrolítico no corregido (por ejemplo hipopotasemia, hipomagnesemia).
- enfermedad cardíaca (por ejemplo 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 *Pacientes 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 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. 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 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 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre levofloxacin

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 o 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 fármacos, sucralfato y levofloxacin, se recomienda administrar el sucralfato 2 horas después de la administración de levofloxacin (ver sección 4.2).

Teofilina, fenbufeno o fármacos antiinflamatorios no esteroideos similares

No se hallaron interacciones farmacocinéticas entre levofloxacin 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 levofloxacin fueron aproximadamente un 13% más elevadas en presencia de fenbufeno que cuando se administró levofloxacin sólo.

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 ambas sustancias 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 levofloxacin 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 levofloxacin no se vio afectada en ningún grado clínicamente relevante cuando se administraba levofloxacin junto con los siguientes medicamentos: carbonato cálcico, digoxina, glibenclamida, ranitidina.

Efecto de levofloxacin sobre otros medicamentos

Ciclosporina

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

Antagonistas de la Vitamina K

Se han notificado incrementos en las pruebas de la coagulación (PT/INR) y/o hemorragias que pueden ser graves, en pacientes tratados con levofloxacin en combinación con un antagonista de la vitamina K (por ej., warfarina). Por lo tanto, se deben controlar las pruebas de la 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

Levofloxacin, así como otras fluoroquinolonas, deben usarse con precaución en pacientes que estén tomando otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT (por ejemplo 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, levofloxacin no afectó a la farmacocinética de teofilina (sustrato de sondeo para CYP1A2), lo cual indica que levofloxacin no es un inhibidor de CYP1A2.

Otras formas de interacción

Alimentos

No se producen interacciones clínicamente relevantes con los alimentos. Por tanto, levofloxacin 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 levofloxacin 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 levofloxacin 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 en el organismo 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 en el organismo 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 (por ej., mareo/vértigo, somnolencia, alteraciones visuales) podrían afectar 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 (por 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 ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), raras ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$), muy raras ($\leq 1/10000$), 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	Pancitopenia Agranulocitosis Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema Hipersensibilidad (ver sección 4.4)	Shock anafiláctico ^a Shock anafilactoide ^a (ver sección 4.4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	Hipoglucemia particularmente en pacientes diabéticos (ver sección 4.4)	Hiperglucemia Coma hipoglucémico (ver sección 4.4)

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 psiquiátricos	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)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareo	Somnolencia Temblor Disgeusia	Convulsiones (ver secciones 4.3 y 4.4) Parestesia	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
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 cardíacos			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)
Trastornos vasculares			Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea		Broncoespasmo Neumonía alérgica

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 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 hepato biliares	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		Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Reacción de fotosensibilidad (ver sección 4.4) Vasculitis leucocitoclástica Estomatitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Mialgia	Trastornos del tendón (ver secciones 4.3 y 4.4) incluyendo tendinitis (p. ej. tendón de Aquiles) Debilidad muscular, que puede ser especialmente 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)	
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.

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 de farmacología clínica llevados a cabo con dosis supra-terapéuticas, los signos más importantes que cabe esperar tras una sobredosis aguda de levofloxacino 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

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

Mecanismo de acción

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

Relación PK/PD

El grado de actividad bactericida de levofloxacino 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 levofloxacino 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 levofloxacino.

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

Puntos de corte

El EUCAST recomendó puntos de corte de CMI 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 corte 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. catarrhali</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 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 levofloxacino.

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 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 menos del 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 1.000mg.

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 levofloxacinó entre los sujetos jóvenes y de edad avanzada, excepto las asociadas a las diferencias en el aclaramiento de creatinina.

Diferencias por sexo

El 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

Povidona (K 30)
Crospovidona (tipo B)
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa (E5)
Talco
Dióxido de titanio (E 171)
Macrogol 400

Óxido de hierro amarillo (E 172)
Óxido de hierro rojo (E 172).

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

Blíster de PVC/aluminio.

Tamaños de envases: 5, 7, 10, 14, y 50 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La línea de rotura permite ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Estocolmo
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Levofloxacino Bluefish 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG 73794

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

Abril 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2015