

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levofloxacino TecniGen 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película de Levofloxacino TecniGen 500 mg contiene 500 mg de levofloxacino, como levofloxacino hemidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos oblongos con núcleo amarillento y recubrimiento rosa claro, ranurados en una cara. La ranura es para facilitar la deglución, no para dividir el comprimido en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

En las infecciones abajo mencionadas, levofloxacino solo se debe utilizar cuando no se considere apropiado el uso de otros antibacterianos recomendados de forma habitual para el tratamiento de estas infecciones:

- Sinusitis bacteriana aguda
- Exacerbación aguda de la 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)

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

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antimicrobianos.

4.2. Posología y forma de administración

Levofloxacino TecniGen 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 patógeno causal.

Levofloxacino TecniGen 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 TecniGen son las siguientes:

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

| Indicación | Pauta posológica diaria (según gravedad) | Duración del tratamiento (según gravedad) |
|--|---|--|
| Sinusitis aguda | 500 mg una vez al día | 10-14 días |
| Exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis) | 500 mg una vez al día | 7-10 días |
| Neumonía adquirida en la comunidad | 500 mg una o dos veces al día | 7-14 días |
| Pielonefritis aguda | 500 mg una vez al día | 7-10 días |
| Infecciones del tracto urinario complicadas | 500 mg una vez al día | 7-14 días |
| Cistitis no complicada | 250 mg una vez al día | 3 días |
| Prostatitis bacteriana crónica | 500 mg una vez al día | 28 días |
| Infecciones de piel y tejidos blandos complicadas | 500 mg una o dos veces al día | 7-14 días |
| 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/24h | 500 mg/12h |
| Aclaramiento de creatinina | Dosis inicial: 250 mg | Dosis inicial: 500 mg | Dosis inicial: 500 mg |
| 50-20 ml/min | Después: 125 mg/24h | Después: 250 mg/24h | Después: 250 mg/12h |
| 19-10 ml/min | Después: 125 mg/48h | Después: 125 mg/24h | Después: 125 mg/12h |
| < 10ml/min (incluyendo hemodiálisis y | Después: 125 mg/48h | Después: 125 mg/24h | Después: 125 mg/24h |

| | | | |
|--------------------|--|--|--|
| DPCA) ¹ | | | |
|--------------------|--|--|--|

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

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis, ya que el levofloxacino no se metaboliza principalmente en hígado y se elimina fundamentalmente por vía renal.

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

4.3. Contraindicaciones

Levofloxacino no debe administrarse en caso de:

- Hipersensibilidad a levofloxacino u otras quinolonas o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con epilepsia.
- Pacientes con antecedentes de trastornos tendinosos relacionados con la administración de fluoroquinolonas.
- Niños o adolescentes en fase de crecimiento.
- Durante el embarazo.
- Mujeres en periodo de lactancia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Riesgos de resistencia

S. aureus resistente a meticilina (SARM) con mucha probabilidad posea co-resistencia a fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino. Por tanto no se recomienda levofloxacino para el tratamiento de infecciones por SARM a menos que los resultados del laboratorio confirmen la sensibilidad del organismo al levofloxacino

(normalmente los agentes antimicrobianos se consideran inadecuados para el tratamiento de las infecciones por SARM)

Levofloxacino puede ser utilizado en el tratamiento de la Sinusitis Bacteriana Aguda y Exacerbación Aguda de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (incluyendo bronquitis) cuando estas infecciones han sido adecuadamente diagnosticadas.

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

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

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

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

Tendinitis y rotura de tendones

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

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

Mioclónia

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

Enfermedad asociada a *Clostridium difficile*

La aparición de diarrea durante o tras el tratamiento con levofloxacino, es especial si es grave, persistente y/o sanguinolenta, 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). En caso de sospecha o de confirmación de EACD, se deberá suspender inmediatamente la administración de levofloxacino y los pacientes deberán iniciar tratamiento apropiado lo antes posible. En esta situación clínica se encuentran contraindicados los productos 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 igual que con otras quinolonas, deberá utilizarse con extrema precaución en pacientes predisuestos a presentar convulsiones o en tratamiento concomitante con principios activos que disminuyan el umbral convulsivo cerebral, como la teofilina (ver sección 4.5). En el caso de crisis convulsivas (ver sección 4.8) deberá suspenderse 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 deberá ajustarse en los pacientes con insuficiencia renal, dado que levofloxacino se elimina fundamentalmente por vía renal (ver sección 4.2).

Reacciones de hipersensibilidad

Levofloxacino puede causar reacciones de hipersensibilidad graves y potencialmente mortales (p.ej. angiodema 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.

Hipoglucemia

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

Prevención de la fotosensibilización

La fotosensibilización ha sido notificada 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 durante las siguientes 48 horas después de la finalización del mismo, a fin de prevenir la fotosensibilización.

Pacientes tratados con antagonistas de la Vitamina K

El uso simultáneo de levofloxacino con antagonistas de la vitamina K (p. ej. warfarina) puede dar lugar a un incremento en las pruebas de la coagulación (PT/INR) y/o hemorragia, motivo por el que en estos pacientes se debe 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 aislados, a veces después de una dosis única de levofloxacino, han derivado en pensamientos suicidas y

comportamiento autolesivo (ver sección 4.8.). Si el paciente desarrollara estas reacciones, debe interrumpirse el tratamiento con levofloxacino y se deben tomar las medidas apropiadas. Se recomienda precaución si levofloxacino es administrado a pacientes psicóticos o en 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:

- Síndrome congénito de intervalo QT largo.
- Uso concomitante de fármacos de los que se conoce su capacidad de prolongar el intervalo QT (por ejemplo antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos antipsicóticos)
- Desequilibrio electrolítico no corregido (p.ej. hipopotasemia, hipomagnesemia)
- Ancianos
- Enfermedad cardíaca (p.ej. insuficiencia cardiaca, infarto miocárdico, bradicardia)

Los pacientes de edad avanzada y las mujeres pueden ser más sensibles a la prolongación del intervalo QTc. Por tanto, se debe tener cuidado en estas poblaciones al usar fluorquinolonas, incluyendo levofloxacino.

(Ver secciones 4.2 *Pacientes de edad avanzada*, 4.5, 4.8 y 4.9).

Neuropatía periférica

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

Alteraciones hepatobiliarias

Se han descrito casos de necrosis hepática con fallo hepático amenazante para la vida 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 Miastenia gravis

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

Trastornos oculares

Se debe consultar inmediatamente a un oftalmólogo si se presenta alguna alteración en la visión o se experimenta cualquier síntoma ocular (ver secciones 4.7 y 4.8).

Sobreinfección

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

Interferencias con pruebas analíticas

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

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

Los estudios epidemiológicos informan de un aumento del riesgo de aneurisma y disección aórticos, especialmente en pacientes de edad avanzada, y de regurgitación de válvulas mitral y aórtica tras la administración de fluoroquinolonas. Se han notificado casos de 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 evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo y tras considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares de aneurisma o enfermedades congénitas de las válvulas cardíacas, en pacientes diagnosticados de aneurisma aórtico y/o disección aórtica preexistentes o enfermedad de las válvulas cardíacas, o en presencia de otros factores de riesgo o trastornos 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 Behcet, hipertensión y artritis reumatoide); o
- disección y aneurisma aórticos (por ejemplo, trastornos vasculares como la arteritis de Takayasu, la arteritis de células gigantes, la aterosclerosis conocida o el síndrome de Sjögren); o
- regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (p. ej., endocarditis infecciosa).

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

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

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

Reacciones adversas cutáneas graves

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

Trastornos de la sangre

Durante el tratamiento con levofloxacino 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.

Advertencia sobre excipientes:

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre el levofloxacin

Sales de hierro, Sales de zinc, Antiácidos que contienen magnesio o aluminio, didanosina

La absorción de levofloxacin disminuye significativamente cuando se administran concomitantemente Levofloxacin TecniGen con sales de hierro o antiácidos que contienen magnesio o aluminio o didanosina (didanosina formulada solo como agentes tampón que contienen aluminio o magnesio). La administración concomitante de fluorquinolonas con multi-vitaminas que contienen zinc parece reducir su absorción oral. Se recomienda que no se tomen preparados que contengan cationes divalentes o trivalentes, como sales de hierro, sales de zinc, antiácidos que contengan magnesio o aluminio o didanosina (didanosina formulada solo como agentes tampón que contienen aluminio o magnesio), durante las 2 horas anteriores o posteriores a la administración de Levofloxacin TecniGen comprimidos (ver sección 4.2). Las sales de calcio tienen un mínimo efecto en la absorción oral de levofloxacin.

Sucralfato

La biodisponibilidad de levofloxacin disminuye significativamente cuando se administra junto a sucralfato. En caso de que el paciente deba recibir tratamiento conjunto con los dos fármacos, se recomienda administrar el sucralfato 2 horas después de la administración de Levofloxacin TecniGen comprimidos (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 fenbufén 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. De cualquier forma y, para las dosis probadas en el estudio, a pesar de que se observaron diferencias en la cinética estadísticamente significativas, probablemente este hecho es de escasa relevancia clínica.

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

Otra información relevante

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

Efecto de levofloxacin sobre otros medicamentos

Ciclosporina

La semivida de ciclosporina se vio incrementada en un 33%, cuando se administró conjuntamente con levofloxacino.

Antagonistas de la Vitamina K

Se han notificado incrementos en las pruebas de la coagulación (PT/INR) hemorragias que pueden ser graves, en pacientes tratados con levofloxacino en combinación con un antagonista de la vitamina K (p ej., warfarina). Por lo tanto, las pruebas de la coagulación deberían controlarse 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, deben usarse con precaución en pacientes que estén tomando 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

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

Otras interacciones

Alimentos

No se producen interacciones clínicamente relevantes con los alimentos. Por tanto, Levofloxacino TecniGen 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 de reproducción en animales no pusieron de manifiesto datos significativos de toxicidad (ver sección 5.3). De todas maneras, dada la ausencia de datos en humanos, Levofloxacino TecniGen comprimidos no deberá utilizarse en mujeres embarazadas, debido al riesgo, demostrado experimentalmente, de lesión por fluoroquinolonas sobre los cartílagos que soportan peso de los organismos en desarrollo (ver secciones 4.3 y 5.3).

Lactancia

Levofloxacino TecniGen está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia. No hay información suficiente sobre la excreción de levofloxacino en la leche humana, sin embargo, otras fluorquinolonas se excretan en la leche materna. No deberá utilizarse en mujeres en periodo de lactancia, debido al riesgo, demostrado experimentalmente, de lesión por fluoroquinolonas sobre los cartílagos que soportan peso de los organismos en desarrollo (ver secciones 4.3 y 5.3).

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunas reacciones adversas (p. ej., mareo/vértigo, somnolencia, alteraciones visuales) 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 (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.

Se ha utilizado la siguiente escala de frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

| Clasificación de órganos del sistema | 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, incluida la infección por Candida patógenos resistente | | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | · Leucopenia · Eosinofilia | · Trombocitopenia · Neutropenia | · Insuficiencia de la médula ósea, incluyendo anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis y 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 la nutrición | | · Anorexia | · Hipoglucemia, particularmente en pacientes diabéticos (ver sección 4.4) | · Hiperglucemia · Coma hipoglucémico (ver sección 4.4) |
| Trastornos psiquiátricos * | · Insomnio | · Ansiedad · Estado de confusión · Nerviosismo | · Reacciones psicóticas (por ejemplo, alucinaciones, | · Trastornos psicóticos con comportamiento autolesivo, |

| Clasificación de órganos del sistema | 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) |
|--|--|--|---|---|
| | | | paranoia) ·Depresión ·Agitación ·Sueños anormales ·Pesadillas | incluyendo ideas suicidas o intentos de suicidio (ver sección 4.4) ·Manía |
| Trastornos del sistema nervioso * | ·Cefalea ·Mareos | ·Somnolencia ·Tremor ·Disgeusia | ·Convulsiones (ver secciones 4.3 y 4.4) ·Parestesia | ·Neuropatía sensorial periférica (ver sección 4.4) ·Parosmia, incluyendo anosmia. ·Discinesia ·Trastorno extrapiramidal ·Ageusia ·Síncope ·Hipertensión intracranal benigna ·Mioclonía |
| Trastornos oculares * | | | ·Alteraciones visuales, tales como visión borrosa (ver sección 4.4) | ·Pérdida de visión transitoria (ver sección 4.4) |
| Trastornos del oído y del laberinto * | | ·Vértigo | ·Tinnitus | ·Pérdida de audición ·Deficiencia auditiva |
| Trastornos cardiacos** | | | ·Taquicardia ·Palpitación | ·Taquicardia ventricular que puede resultar en parada cardiaca ·Arritmia ventricular y Torsade de Pointes (notificados predominantemente en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT) |

| Clasificación de órganos del sistema | 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) |
|--|---|--|--|---|
| | | | | · Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (ver secciones 4.4 y 4.9) |
| Trastornos vasculares** | | | · Hipotensión | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | · Disnea | · Broncoespasmo · Neumonitis alérgica |
| Trastornos gastrointestinales | · Diarrea · Vómitos · Náuseas | · Dolor abdominal · Dispepsia · Flatulencia · Estreñimiento | | · Diarrea hemorrágica que, en casos muy raros, puede ser indicativa de colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4) · Pancreatitis |
| Trastornos hepatobiliares | · Aumento de enzimas hepáticas (ALT/AST, fosfatasa alcalina, GGT) | · Aumento de bilirrubina en sangre | | · Ictericia y daño hepático severo, incluyendo casos con insuficiencia hepática aguda, principalmente en pacientes con enfermedades graves subyacentes (ver sección 4.4) · Hepatitis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | · 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 |

| Clasificación de órganos del sistema | 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) |
|---|--|--|---|--|
| | | | | de la piel |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo * | | <ul style="list-style-type: none"> · Artralgia · Mialgia | <ul style="list-style-type: none"> · Trastornos del tendón (ver secciones 4.3 y 4.4), incluyendo tendinitis (p. ej. del tendón de Aquiles) · Debilidad muscular que puede ser de especial importancia en pacientes con miastenia gravis (ver sección 4.4) | <ul style="list-style-type: none"> · Rabdomiolisis · Rotura de tendón (p. ej. del tendón de Aquiles) (ver secciones 4.3 y 4.4) · Rotura de ligamento · Rotura muscular · Artritis |
| Trastornos renales y urinarios | | <ul style="list-style-type: none"> · Aumento de la creatinina en sangre | <ul style="list-style-type: none"> · Insuficiencia renal aguda (p. ej. debido a nefritis intersticial) | |
| Trastornos generales y en el lugar de administración * | | <ul style="list-style-type: none"> · Astenia | <ul style="list-style-type: none"> · Pirexia | <ul style="list-style-type: none"> · Dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor torácico y en las extremidades) |
| Trastornos endocrinos | | | <ul style="list-style-type: none"> Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) | |

^aLas reacciones anafilácticas y anafilactoides en ocasiones pueden producirse incluso después de la primera dosis

^bLas reacciones mucocutáneas puedes producirse incluso después de la primera dosis

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

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

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

- crisis de porfiria en pacientes con porfiria.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

De acuerdo con los estudios de toxicidad en animales, o con 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 TecniGen comprimidos son síntomas de sistema nervioso central, tales como confusión, mareo, alteración de la conciencia y crisis convulsivas, aumentos del intervalo QT así como alteraciones gastrointestinales, como náuseas y erosiones de la mucosa.

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

En caso de que se produjera una sobredosis, deberá instituirse tratamiento sintomático. Debería llevarse a cabo monitorización ECG, por la posibilidad de prolongación del intervalo QT. Pueden administrarse antiácidos para proteger la mucosa gástrica. La hemodiálisis, incluyendo diálisis peritoneal y DPCA no son efectivas 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: J01MA.

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 dirasa y sobre la topoisomerasa IV.

Efectos farmacodinámicos

El grado de actividad bactericida de levofloxacino depende de la proporción de la concentración máxima en suero (C_{max}) o del área bajo la curva (AUC) y la mínima concentración 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 levofloxacino, separando los organismos sensibles intermedios y estos últimos de los resistentes. Estos se presentan en la siguiente tabla para la determinación de la CMI (mg/l):

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

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

¹ Los puntos de corte para el levofloxacino se refieren a las dosis altas de tratamiento.

² Nivel bajo de resistencia a las fluoroquinolonas (ciprofloxacino CMIs de 0,12-0,5 mg / l) puede ocurrir, pero no hay evidencia de que esta resistencia es de importancia clínica en las infecciones del tracto respiratorio debidas a *H. influenzae*.

³ Las cepas con valores de CMI por encima del punto de corte son muy raras o no se han notificado. Los ensayos de identificación y sensibilidad antimicrobiana en cualquier aislado deben repetirse y si se confirma el resultado, el aislado debe enviarse a un laboratorio de referencia. Hasta que no tengamos una evidencia en relación a la respuesta clínica para el extracto confirmado con CMI por encima del punto de corte actual, se deberá notificar como resistente

⁴ Los puntos de corte se aplican a una dosis oral de 500 mg x 1 a 500 mg x 2 y una dosis intravenosa de 500 mg x x 1 a 500 mg 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 debería 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 es cuestionable.

Especies comúnmente sensibles

Bacterias aerobias Gram-positivas

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus sensible a meticilina.

Staphylococcus saprophyticus.

Estreptococos, grupo C y G.

Streptococcus agalactiae.

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes.

Bacterias aerobias Gram-negativas

Eikenella corrodens.

Haemophilus inflfluenzae
Haemophilus para- inflfluenzae
Klebsiella oxytoca.
Moraxella catarrhalis.
Pasteurella multocida.
Proteus vulgaris.
Providencia rettgeri.

Bacterias anaerobias

Peptostreptococcus.

Otros

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci.
Chlamidya trachomatis.
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis.
Ureaplasma urealyticum.

Especies para las cuales la 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 anaeróbias

Bacteroides fragilis.

Cepas intrínsecamente resistentes

Bacterias aerobias Gram-negativas

Enterococcus faecium

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de levofloxacino, éste se absorbe de forma rápida y casi por completo alcanzándose la concentración plasmática máxima en el plazo de 1 a 2 horas. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente del 99-100%.

Los alimentos afectan poco la absorción de levofloxacino.

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

Distribución

Aproximadamente el 30 - 40% de levofloxacino está unido a proteínas séricas.

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

Penetración en tejidos y líquidos orgánicos

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

Metabolismo o 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 eliminada por orina. Levofloxacino es estereoquímicamente estable y no sufre inversión quiral.

Eliminación

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

El aclaramiento corporal total medio de levofloxacino después de una única dosis de 500 mg fue de $175 \pm 29,2$ 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/ No linealidad

Levofloxacino presenta una farmacocinética lineal en el rango de 50 a 1000mg.

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 después de la dosis oral 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 cinética de levofloxacino entre los sujetos jóvenes y los sujetos de edad avanzada, excepto las asociadas a las diferencias en el aclaramiento de creatinina.

Diferencias por sexos

El análisis separado de hombres y mujeres muestra que existen diferencias mínimas o insignificantes en la farmacocinética de 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 ni 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 genéticas 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. En ensayos *in vivo* (test del micronúcleo, test de intercambio de cromátidas hermanas, test de síntesis de ADN no programada, y ensayo letal dominante) no mostró ningún potencial genotóxico.

Los estudios realizados en el ratón, mostró que el levofloxacino tiene actividad fototóxica sólo a dosis muy altas. Levofloxacino no mostró potencial genotóxico en un ensayo de fotomutagenicidad, y redujo el desarrollo de tumores en un estudio de photocarcinogénesis.

Al igual que con otras fluoroquinolonas, levofloxacino mostró efectos sobre el cartílago (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:

Celulosa microcristalina

Hidroxipropilmetilcelulosa

Crospovidona

Esterarl fumarato sódico

Recubrimiento (Opadry 03B27148 Beige)

Hipromelosa 6cP

Dióxido de Titanio

Polietilenglicol 400

Talco

Óxido de hierro amarillo

Óxido de hierro rojo

Óxido de hierro negro

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters de aluminio/PVC con 7 ó 14 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tecnimede España Industria Farmacéutica, S.A.

Avda. de Bruselas, 13 Edif. America. Polig. Arroyo de la Vega
28108 Alcobendas. Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Enero 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2025