

LEVOFLOXACINO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levofloxacin 500 mg Tabletas recubiertas

Levofloxacin 750 mg Tabletas recubiertas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta contiene:

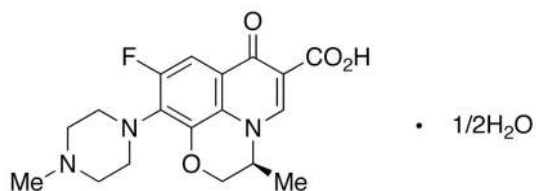
Levofloxacin hemihidrato equivalente a Levofloxacin base 500 mg

Excipientes c.s.

Excipientes con efecto conocido: Pigmento amarillo #5 (Tartrazina) 0.0127 mg.

Levofloxacin hemihidrato equivalente a Levofloxacin base 750 mg.

Excipientes c.s.



(-)-(S)-9-Fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic Acid Hemihydrate

3. FORMA FARMACÉUTICA

Levofloxacin 500 mg y 750 mg se presenta en forma de tabletas recubiertas para administración por vía oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Levofloxacin 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 y neumonía adquirida en el hospital.
- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos
- Infecciones del tracto urinario sin complicaciones

Las fluoroquinolonas se han asociado con reacciones adversas graves, por lo cual para las infecciones arriba mencionadas Levofloxacin 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 bacteriana crónica
- Ántrax por inhalación: para la prevención después de la exposición y para el tratamiento curativo (ver sección 4.4)

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

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

4.2. Posología y forma de administración

Levofloxacin tabletas recubiertas 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.

En casos en los cuales ha sido necesario el tratamiento intravenoso inicial con Levofloxacin solución para infusión (pacientes para los cuales la administración oral es inapropiada), usualmente es posible pasar a la ruta oral después de unos pocos días, de acuerdo a la condición del paciente. Dada la bioequivalencia de las formas oral y parenteral, se puede usar la misma dosis.

Posología

Las dosis recomendadas para Levofloxacin son las siguientes:

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

Indicación	Pauta posológica (según la gravedad)	Duración del tratamiento (según la gravedad)
Sinusitis bacteriana aguda	500 mg una vez al día	10 – 14 días
Exacerbación aguda de la 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

Una dosis de 750 mg una vez al día durante 7 a 14 días puede utilizarse para infecciones complicadas de la piel y para neumonía adquirida en el hospital.

Puede administrarse en un periodo más corto, una dosis de 750 mg una vez al día durante 5 días para la neumonía adquirida en la comunidad, sinusitis bacteriana aguda, infecciones complicadas del tracto urinario y pielonefritis aguda.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina ≤ 50 mL/min): La administración de Levofloxacino tabletas recubiertas en estos pacientes está contraindicada.

Insuficiencia hepática

La administración de Levofloxacino tabletas recubiertas en estos pacientes está contraindicada.

Población de edad avanzada

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

Población pediátrica

Levofloxacino está contraindicado en niños y adolescentes en desarrollo (menores de 18 años) (ver sección 4.3).

Forma de administración

Levofloxacino tabletas recubiertas se deben tomar sin masticar y con una cantidad de líquido suficiente. Pueden tomarse durante o entre las comidas. No fraccionar con fines de dosificación.

Levofloxacino tabletas recubiertas deben tomarse como mínimo dos horas antes o después de la administración de productos que contengan magnesio, aluminio, hierro o zinc o de sucralfato ya que podría reducirse su absorción (ver sección 4.5).

4.3. Contraindicaciones

Levofloxacino tabletas recubiertas no se debe usar:

- En pacientes con Hipersensibilidad a las fluoroquinolonas, otras quinolonas (antibacterianos quinolónicos relacionados) o a alguno de los excipientes.
- En pacientes con epilepsia.
- En pacientes con trastornos renales y hepáticos.
- En pacientes con historia conocida de miastenia grave.
- En pacientes con antecedentes de trastornos del tendón relacionados con la administración de fluoroquinolonas (no administrar en pacientes con diagnóstico de tendinitis por ejercicio).
- En la administración concomitante con antiácidos, teofilina o tizanidina.
- En niños o adolescentes en fase de crecimiento (menores de 18 años).
- Durante el embarazo.

- En mujeres en periodo de lactancia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para algunas especies seleccionadas. Por tanto, se requiere información local de resistencia; se debe buscar diagnóstico microbiológico con aislamiento del patógeno y demostración de su susceptibilidad, especialmente para infecciones severas o fallos en responder al tratamiento.

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

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

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

Los pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas deben ser hidratados adecuadamente para evitar la excesiva alcalinidad de la orina.

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.

Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos cerebrales.

Reacciones adversas graves y potencialmente irreversibles incluyendo tendinitis y ruptura del tendón, neuropatía periférica y efectos del sistema nervioso central

Las fluoroquinolonas, se han asociado con reacciones adversas serias, potencialmente irreversibles, de diferentes sistemas corporales que pueden ocurrir juntas en el mismo paciente. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen tendinitis, rotura del tendón, artralgia, mialgia, neuropatía periférica y efectos en el sistema nervioso central (alucinaciones, ansiedad, depresión, insomnio, dolores de cabeza severos y confusión). Estas reacciones pueden ocurrir dentro de horas a semanas después de iniciar el medicamento. Los pacientes de cualquier edad o sin factores de riesgo preexistentes han experimentado estas reacciones adversas.

Se debe suspender este tratamiento inmediatamente al presentar los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave. Además, evite el uso de fluoroquinolonas, incluyendo este medicamento, en pacientes que han experimentado cualquiera de estas reacciones adversas graves asociadas con fluoroquinolonas.

Tendinitis y ruptura de tendones

Las fluoroquinolonas están asociadas con un incremento del riesgo de tendinitis y ruptura de tendón en todas las edades. La tendinitis puede aparecer raramente durante el tratamiento con quinolonas. Afecta generalmente al tendón de Aquiles y también se ha informado con el manguito rotador (el hombro), la mano, el bíceps, el pulgar y otros tendones, pudiendo llegar a producirse ruptura del tendón. La tendinitis o ruptura de tendón, algunas veces de forma bilateral, puede producirse en las 48 horas siguientes al inicio del tratamiento con levofloxacin y se han notificado hasta varios meses después de la interrupción del tratamiento. El riesgo de tendinitis y de ruptura del tendón es mayor en pacientes de más de 60 años, en pacientes que estén recibiendo dosis diarias de 1000 mg, en pacientes que estén utilizando corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. Otros factores que pueden aumentar independientemente el riesgo de ruptura del tendón incluyen la actividad física extenuante, la insuficiencia renal y los trastornos del tendón previos como la artritis reumatoide. La tendinitis y ruptura del tendón también se han producido en pacientes que toman fluoroquinolonas que no tienen los factores de riesgo anteriores. Por ello, es necesario controlar estrechamente a estos pacientes si se les prescribe levofloxacin. En caso que el paciente experimente dolor, hinchazón, inflamación o ruptura de un tendón, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento con levofloxacin e iniciarse el tratamiento apropiado (p. ej. inmovilización) en el tendón afectado (ver secciones 4.3 y 4.8). No debe administrarse en pacientes con diagnóstico de tendinitis por ejercicio. Se debe aconsejar a los pacientes que descansen al primer signo de tendinitis o ruptura del tendón y que se pongan en contacto con su médico para cambiar a un medicamento antimicrobiano que no sea quinolona. Evite las fluoroquinolonas, en pacientes que tienen antecedentes de trastornos de los tendones o que han experimentado tendinitis o ruptura del tendón.

Enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (Ej. Colitis pseudomembranosa)

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* (Ej. colitis pseudomembranosa). La gravedad de la enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (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 debe suspender inmediatamente el tratamiento con 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.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Las fluoroquinolonas, se han asociado con un aumento del riesgo de reacciones en el sistema nervioso central (SNC), incluyendo: convulsiones y aumento de la presión intracraneal (incluyendo pseudomotor cerebri) y psicosis tóxica. También pueden causar nerviosismo, ansiedad, pesadillas, paranoia, mareos, confusión, temblores, alucinaciones, depresión y pensamientos o actos suicidas. Estas reacciones adversas pueden ocurrir después de la primera dosis. Si estas reacciones ocurren en pacientes que reciben este medicamento, suspéndalo inmediatamente e instituya medidas apropiadas. Como con todas las fluoroquinolonas, use este fármaco cuando los beneficios del tratamiento superen los riesgos en pacientes con trastornos conocidos o sospechosos de SNC (por ejemplo, arteriosclerosis cerebral grave, epilepsia) o en presencia de otros factores de riesgo que puedan predisponer a convulsiones o reducir el umbral de convulsión.

Pacientes con predisposición convulsiva

Como con otras quinolonas, el levofloxacin se debe usar con extrema precaución en pacientes con predisposición a convulsiones.

Levofloxacin está contraindicado en pacientes con antecedentes de epilepsia (ver sección 4.3). Está contraindicado en el tratamiento concomitante con principios activos que disminuyan el umbral convulsivo cerebral, como la teofilina (ver sección 4.5).

Pacientes con deficiencia en la G-6-fosfato deshidrogenasa

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

Pacientes con insuficiencia renal

Levofloxacin tabletas recubiertas no debe administrarse en los pacientes con insuficiencia renal dado que levofloxacin se elimina fundamentalmente por los riñones (ver sección 4.2).

Reacciones de hipersensibilidad

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

Reacciones 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 fotosensibilización

Se ha notificado fotosensibilización con levofloxacin (ver sección 4.8). Aunque la fotosensibilización es rara con levofloxacin, 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 fármacos se administren concomitantemente se deberán controlar las pruebas de la coagulación (ver sección 4.5).

Reacciones psicóticas

Se han notificado reacciones psicóticas en pacientes que reciben quinolonas, incluido 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 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, deben usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT, tales como, por ejemplo:

- Síndrome congénito de intervalo QT largo

- Uso concomitante de medicamentos de los que se conozca su capacidad de prolongar el intervalo QT (p. Ej. Antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos)
- Desequilibrio electrolítico no corregido (p. Ej. Hipopotasemia, hipomagnesemia)
- Enfermedad cardíaca (p. Ej. Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, bradicardia)

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

Neuropatía periférica

Las fluoroquinolonas, se han asociado con un mayor riesgo de neuropatía periférica. Se han notificado casos de polineuropatía axonal sensitiva o sensoriomotora que afecta a axones pequeños o grandes que producen parestesias, hipoestesias, disestesias y debilidad en pacientes que reciben fluoroquinolonas. Los síntomas pueden ocurrir poco después del inicio del medicamento y pueden ser irreversibles en algunos pacientes.

Puede causar síntomas en los brazos o piernas, como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento, debilidad o un cambio en la sensación táctil y la percepción de dolor, temperatura, ubicación espacial y sensación vibratoria. Se deberá interrumpir el tratamiento con levofloxacin si el paciente presenta síntomas de neuropatía periférica. Esto podría minimizar el posible riesgo de desarrollar una condición irreversible. Evite las fluoroquinolonas, en pacientes que han experimentado previamente neuropatía periférica.

Alteraciones hepatobiliares

Se han notificado casos de necrosis hepática, incluyendo insuficiencia hepática fatal, en pacientes que reciben levofloxacin, 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 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 falla pulmonar que requiere soporte respiratorio con el uso de fluoroquinolonas en pacientes con miastenia gravis. Levofloxacin está contraindicado 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).

Existe un posible riesgo de desprendimiento de retina con el uso de Levofloxacino. El desprendimiento de la retina es una emergencia médica y los síntomas incluyen súbita aparición de escombros en el campo de visión, la percepción de destellos de luz en el ojo afectado, la sensación de una sombra o cortina sobre la porción del campo visual, y la pérdida repentina o completa de visión.

Sobreinfección

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

Interferencias con pruebas analíticas

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

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

Advertencias sobre excipientes

Levofloxacino 500mg: Este producto contiene tartrazina (pigmento amarillo # 5) que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria, y shock anafiláctico. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Levofloxacino

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

La absorción de levofloxacino disminuye significativamente cuando se administran concomitantemente con Levofloxacino tabletas recubiertas, sales de hierro o antiácidos que contienen magnesio o aluminio, o didanosina (solo formulaciones de didanosina con aluminio o magnesio que contengan agentes tampón). La administración concomitante de fluoroquinolonas con multivitamínicos que contienen zinc parece reducir la absorción de las mismas por vía oral. Se recomienda que no se tomen preparados que contengan cationes divalentes o trivalentes, como sales de hierro, sales de zinc o antiácidos que contengan magnesio o aluminio, o didanosina (*solo formulaciones de didanosina con aluminio o magnesio que contengan agentes tampón*) durante las

2 horas anteriores o posteriores a la administración de Levofloxacinó tabletas recubiertas (ver sección 4.2).

Las sales de calcio tienen un efecto mínimo en la absorción oral de levofloxacinó.

Sucralfato

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

Teofilina, fenbufeno o fármacos antiinflamatorios no esteroideos similares

No se hallaron interacciones farmacocinéticas entre levofloxacinó y teofilina en ningún estudio 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 levofloxacinó fueron aproximadamente un 13% más elevadas en presencia de fenbufeno que cuando se administró levofloxacinó solo.

Probenecid y cimetidina

Probenecid y cimetidina tienen un efecto estadísticamente significativo en la eliminación de levofloxacinó. El aclaramiento renal de levofloxacinó se redujo por cimetidina (24%) y Probenecid (34%). Esto se debe a que ambos medicamentos pueden bloquear la secreción tubular renal de levofloxacinó. 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 deterioro renal.

Otra información relevante

Datos disponibles han demostrado que la farmacocinética de levofloxacinó no se vio 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 levofloxacino en combinación con un antagonista de la vitamina K (p. ej. warfarina). Por lo tanto, se deben controlar las pruebas de coagulación en aquellos pacientes que estén en tratamiento con antagonistas de la vitamina K (ver sección 4.4).

Fármacos con capacidad de prolongar el intervalo QT

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

Otra información relevante

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

Otras formas de interacción

Alimentos

No se producen interacciones clínicamente relevantes con los alimentos. Por tanto, Levofloxacino tabletas recubiertas 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. Datos disponibles en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos respecto a la toxicidad reproductora (ver sección 5.3). Sin embargo está contraindicado el uso de levofloxacino en mujeres embarazadas, debido a la ausencia de datos en humanos y a los datos experimentales que sugieren el riesgo de lesión por fluoroquinolonas sobre los cartílagos que soportan peso de los organismos en desarrollo (ver secciones 4.3 y 5.3).

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunas reacciones adversas (p. ej. mareo/vértigo, somnolencia, alteraciones visuales) pueden alterar la capacidad de los pacientes para concentrarse y reaccionar y, por tanto, constituir un riesgo en aquellas situaciones en las que estas capacidades sean especialmente importantes (p. ej. al conducir un vehículo o utilizar maquinaria).

4.8. Reacciones adversas

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.

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Infecciones fúngicas incluyendo infección por Cándida, resistencia a patógenos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Leucopenia, eosinofilia
	Rara	Trombocitopenia, neutropenia
	No conocida	Pancitopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Angioedema, hipersensibilidad (ver sección 4.4)
	No conocida	Shock anafiláctico ^a , shock anafilactoide ^a (ver sección 4.4). Las reacciones anafilácticas y anafilactoides en algunas ocasiones pueden ocurrir incluso luego de la primera dosis.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Poco frecuente	Anorexia
	Rara	Hipoglucemia particularmente en pacientes diabéticos (ver sección 4.4.)
	No conocida	Hiperoglucemia, coma hipoglucémico (ver sección 4.4.)
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio
	Poco frecuente	Ansiedad, estado de confusión, nerviosismo

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
	Rara	Reacciones psicóticas (con p. ej. alucinaciones, paranoia), depresión, agitación, sueño anormal, pesadillas
	No conocida	Reacciones psicóticas con comportamiento autolesivo, incluyendo ideas suicidas o intentos de suicidio (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea, mareo
	Poco frecuente	Somnolencia, temblor, disgeusia
	Rara	Convulsiones (ver secciones 4.3. y 4.4.), parestesia
	No conocida	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	Rara	Alteraciones visuales tales como visión borrosa (ver sección 4.4)
	No conocida	Pérdida transitoria de la visión (ver sección 4.4), uveítis.
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Vértigo
	Rara	Tinnitus
	No conocida	Pérdida de la audición, deficiencia auditiva
Trastornos cardíacos	Rara	Taquicardia, palpitaciones
	No conocida	Taquicardia ventricular que puede resultar en paro 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	Rara	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Disnea
	No conocida	Broncoespasmo, neumonía alérgica
	Frecuente	Diarrea, vómitos, náuseas

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, estreñimiento
	No conocida	Diarrea hemorrágica, que en casos muy raros, puede ser indicativa de enterocolitis, incluyendo colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4), pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Aumento de enzimas hepáticas (ALT/AST, fosfatasa alcalina, GGT)
	Poco frecuente	Aumento de bilirrubina en sangre
	No conocida	Ictericia y daño hepático grave, incluyendo casos con insuficiencia hepática aguda fulminante se han reportado con levofloxacin, principalmente en pacientes con enfermedades graves subyacentes (ver sección 4.4), hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo ^b	Poco frecuente	Exantema, rash, prurito, urticaria, hiperhidrosis
	No conocida	Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, reacción de fotosensibilidad (ver sección 4.4), vasculitis leucocitoclástica, estomatitis. Las reacciones mucocutáneas en algunos casos pueden ocurrir después de la primera dosis.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Artralgia, mialgia
	Rara	Trastornos del tendón (ver secciones 4.3 y 4.4) incluyendo tendinitis (p. ej. tendón de Aquiles), debilidad muscular, que puede ser especialmente importante en pacientes con miastenia gravis (ver sección 4.4)
	No conocida	Rabdomiólisis, ruptura de tendón (p. ej. tendón de Aquiles) (ver secciones 4.3 y 4.4), ruptura de ligamento, ruptura muscular, artritis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Aumento de la creatinina sérica
	Rara	Insuficiencia renal aguda (p. ej. debida a nefritis intersticial)

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente	Astenia
	Rara	Pirexia
	No conocida	Dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor torácico y en las extremidades)

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

^bLas 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.

4.9. Sobredosis

De acuerdo a información disponible de estudios de toxicidad en animales o estudios 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. En caso de sobredosis oral aguda, se debe considerar el lavado gástrico y pueden usarse antiácidos para protección de 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 activa racémica ofloxacino.

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 (Cmax) o el área bajo la curva (AUC) y la concentración mínima inhibitoria (CMI).

Mecanismo de resistencia

La resistencia a levofloxacinó se adquiere a través de un proceso gradual por mutaciones en el punto diana de la topoisomerasa II (ADN girasa) y en la topoisomerasa IV. Otros mecanismos de resistencia como la disminución de permeabilidad de la membrana (común en *Pseudomonas aeruginosa*) y mecanismo de expulsión también pueden afectar la sensibilidad al levofloxacinó.

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

Puntos de corte

El EUCAST recomendó puntos de corte de CMI para levofloxacinó, separando organismos sensibles de los microorganismos con sensibilidad intermedia, y 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 levofloxacinó (versión 2.0, 01-01-2012)

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

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

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

³ Cepas con valores CMI por encima del punto de corte son muy raras o no se han notificado. Los tests de identificación y sensibilidad antimicrobiana en cualquier aislado deben repetirse y si el resultado se confirma, se debe enviar el aislado a un laboratorio de referencia. Hasta que no tengamos una evidencia

en relación a la respuesta clínica para el extracto confirmado con CMI por encima del punto de corte actual, se deberá notificar como resistente.

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

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

Especies comúnmente susceptibles

Bacterias aerobias Gram-positivas

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus sensibles a meticilina

Staphylococcus saprophyticus

Streptococci, grupo C y G

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Bacterias aerobias Gram-negativas

Eikenella corrodens

Haemophilus influenzae

Haemophilus para-influenzae

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Bacterias anaeróbicas

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 anaeróbicas

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

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

Los alimentos afectan poco la absorción de levofloxacino.

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

Distribución

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

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

Biotransformación

Levofloxacinó se metaboliza muy poco, siendo sus metabolitos el demetil-levofloxacinó y el N-óxido de levofloxacinó. Estos metabolitos suponen < 5% de la dosis y son eliminados por la orina.

Levofloxacinó es estereoquímicamente estable y no sufre inversión quiral.

Eliminación

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

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

Linealidad

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

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

Farmacocinética en insuficiencia renal para una dosis única de 500 mg

Cl_{cr} [ml/min]	< 20	20 – 49	50 – 80
Cl_R [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [h]	35	27	9

Pacientes de edad avanzada

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

Diferencias por sexo

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No hay datos preclínicos que revelen un especial riesgo en humanos basándose en los estudios convencionales de toxicidad de dosis única, toxicidad a dosis repetida, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva y del desarrollo.

Levofloxacinó no produjo efectos sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas y su único efecto sobre el feto fue un retraso de su maduración como resultado de la toxicidad del producto sobre las madres.

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

Estudios en ratón mostraron que levofloxacinó tiene actividad fototóxica sólo a dosis muy elevadas.

Levofloxacinó no mostró ningún potencial genotóxico en un ensayo de fotomutagenicidad y redujo el desarrollo de tumores en un estudio de fotocarcinogénesis.

Al igual que con otras fluoroquinolonas, levofloxacinó mostró efectos sobre los cartílagos (vesículas y cavidades) en ratas y perros. Estos hallazgos fueron más marcados en los animales jóvenes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Levofloxacinó 500 mg: Croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina tipo 102, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, Povidona, alcohol etílico*, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo, pigmento amarillo # 5 Aluminio Lake FDA, agua purificada*.

* Se evapora durante el proceso de fabricación.

Levofloxacinó 750 mg: Celulosa microcristalina PH 102, crospovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, estearil fumarato sódico, agua purificada, cubierta: hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, dióxido de titanio, óxido férrico monohidrato, óxido de hierro rojo, agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado.

6.3. Periodo de validez

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Levofloxacin 500 mg se presenta en caja por 7 y 14 tabletas recubiertas en blíster PVC/PVDC/Aluminio.

- Muestra médica: Caja por 7 tabletas recubiertas en blíster PVC/PVDC/Aluminio.

Levofloxacin 750 mg se presenta en caja por 5, 7 y 14 tabletas recubiertas en blíster PVC/PVDC/Aluminio.

- Muestra médica: Caja por 5 y 7 tabletas recubiertas en blíster PVC/PVDC/Aluminio.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. FABRICANTE

Genfar S.A., Parque Industrial Caucaresa, Kilómetro 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genfar S.A., Villa Rica, Cauca, Colombia.

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

13 de Enero de 2017.

10. REFERENCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.
http://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/62065/FichaTecnica_62065.html. Consultado: 18-Nov-16

SANOFI. Levofloxacin Company Core Data Sheet, Versión 14. Diciembre de 2014.

SANOFI. Levofloxacin, Company Core Data Sheet, Versión 15. 10 de Noviembre de 2016.

Levofloxacin, Martindale: The Complete Drug Reference.
https://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/15283-v.htm?q=levofloxacin&t=search&ss=text&tot=642&p=1#_hit

La FDA actualiza las advertencias para los antibióticos que contienen fluoroquinolonas que se inyectan o se toman por vía oral debido a efectos secundarios discapacitantes, 07-26-2016.
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm514275.htm>

Alerta de seguridad 04-16: Riesgo de efectos secundarios graves y restricciones con el uso de fluoroquinolonas, Centro nacional de Farmacovigilancia, Ministerio de Salud, República de Costa Rica, 22 de noviembre de 2016.