

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NOVACILINA LEVOFLOXACINO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 750 mg

Venta Bajo Receta

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto de 750 mg, contiene:

Levofloxacino hemihidrato	768,69 mg
<i>Equivalente a Levofloxacino</i>	<i>750,00 mg</i>

Excipientes: Povidona K30, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio, Estearil fumarato de sodio, Celulosa microcristalina pH 102 c.s.p.

Recubrimiento: Óxido de hierro rojo, Hipromelosa, Macrogol, Polisorbato 80, Dióxido de Titanio.

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA Y TERAPÉUTICA:

Antibacteriano del grupo de las quinolonas. Fluoroquinolonas.

Código ATC: J01MA 12.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción:

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

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

Página 1 de 26

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°7776/22 para el producto REG. ISP N° F-16151/22.

CL--2400233

Relación PK/PD:

El grado de actividad bactericida de Levofloxacino depende de la razón de la concentración máxima en suero (C_{max}) o el área bajo la curva (AUC) y la concentración inhibitoria mínima (CIM).

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 la 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.

Punto de corte:

El EUCAST recomendó puntos de corte de CIM para Levofloxacino, 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 CIM (mg/L).

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

Patógeno	Sensible	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤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	≤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 CIM 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 Cepa con valores CIM 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 aislado confirmado con CIM 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 preferiblemente 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 frecuentemente sensibles:

Bacterias aeróbias Gram-Positivas:

- *Bacillus anthracis*
- *Staphylococcus aureus* (sensibles a meticilina)
- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Staphylococcus haemolyticus*

- Streptococci grupo C y G
- Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*

Bacterias aeróbicas Gram Negativas:

- *Eikenella corrodens*
- *Haemophilus influenzae*
- *Haemophilus parainfluenzae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Pasteurella multocida*
- Proteus vulgaris*
- Providencia rettgeri*

Bacterias anaeróbicas:

- Peptostreptococcus

Otras bacterias:

- *Chlamydia pneumoniae*
- *Chlamydia psittaci*
- Chlamydia trachomatis*
- Legionella pneumophila*
- *Mycoplasma Pneumoniae*
- Mycoplasma hominis*
- Ureaplasma urealyticum*

Especies para las cuales una resistencia adquirida puede ser un problema:

Bacterias aeróbicas Gram-positivas:

- Enterococcus faecalis*
- Staphylococcus aureus (resistente a meticilina)*
- *Staphylococcus spp. Coagulasa negativa*

Bacterias aeróbicas Gram-negativas:

- Acinetobacter baumannii*
- Citrobacter freundii*
- Enterobacter aerogenes*
- Enterobacter cloacae*
- Escherichia coli*
- Klebsiella pneumoniae*
- Morganella morganii*
- Proteus mirabilis*
- Providencia stuartii*
- Pseudimona aeruginosa*
- Serratia marcescens*

Bacterias anaeróbicas:

- Bacteroides fragilis*

Cepas intrinsecamente resistentes:**Bacterias aeróbicas Gram-Positivas:**

- Enterococcus faecium*

FARMACOCINÉTICA:**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%. 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 Levofloxacinó 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.

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.

Metabolismo:

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 fundamental 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 e 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.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

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

Farmacocinética en insuficiencia renal para la dosis única de 500 mg:

Cl _{cr} [mL/min]	<20	20-49	50-80
Cl _R [mL/min]	13	26	57
t _{1/2}	35	27	9

Pacientes geriátricos:

No hay diferencias significativas en la farmacocinética de Levofloxacin entre pacientes geriátricos y adultos jóvenes si se toma en consideración el aclaramiento de creatinina.

Género:

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

Datos preclínicos de seguridad:

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

Levofloxacin no produjo efectos sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas y su único efecto sobre los fetos un retraso de su maduración como resultados de la toxicidad del producto sobre las madres.

Levofloxacin no indujo mutaciones génicas en células bacterianas o de mamífero, pero indujo aberraciones cromosómicas in vitro en células pulmonares de hámster chino. Estos efectos se pueden atribuir a la inhibición

de la topoisomerasa II. Los ensayos *in vivo* (test del micronúcleo, de intercambio de cromátidas hermanas, la síntesis de ADN no programada, y letal dominante) no mostraron ningún tipo de potencial genotóxico.

Estudios en ratón mostraron que Levofloxacino tiene actividad fototóxica solo a dosis muy elevadas.

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

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

INDICACIONES:

NOVACILINA 750 mg está indicado en el tratamiento de infecciones bacterianas sensibles al fármaco; infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos, neumonía adquirida en la comunidad.

NOVACILINA 500 mg está indicado en el tratamiento en adultos de las siguientes infecciones bacterianas debidas a microorganismos sensibles a levofloxacino, sinusitis aguda, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad, infecciones complicadas del tracto urinaria, incluyendo pielonefritis, infecciones de piel y tejidos blandos.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN:

Los comprimidos se adiestran una o dos veces al día. La dosis depende del tipo y de la gravedad de la infección y de la sensibilidad del probable agente patógeno casual.

Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento varía de acuerdo a la evolución de la enfermedad, con una duración máxima de tratamiento de 14 días.

Forma de administración:

Los comprimidos deben tragarse sin masticar, con una cantidad de líquido suficiente. Pueden tomarse durante o entre comidas. Los comprimidos deben tomarse como mínimo dos horas antes o después de la administración de sales de hierro antiácidos o sucralfato, ya que podría reducirse su absorción.

Las dosis recomendadas son las siguientes:

- Dosis en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina > 50 mL/min):

Sinusitis aguda (500 mg/día, 10-14 días de tratamiento); exacerbación aguda de bronquitis crónica (250-500 mg/día, 7-10 días de tratamiento); neumonía adquirida en la comunidad (500 mg una o dos veces/día, 10-14 días de tratamiento); infecciones complicadas del tracto urinario incluyendo pielonefritis (250 mg/día, 7-10 días de tratamiento); infecciones de piel y tejidos blandos (250 mg o 500 una o dos veces por día, 7-14 días de tratamiento).

- Dosis en pacientes con alteración de la función renal (clearance de creatinina \leq 50mL/min).

	250 mg/24 hs	500 mg/24 hs	250/12 hs
Clearance de creatinina	Dosis inicial 250 mg	Dosis inicial 500 mg	Dosis inicial 500 mg
50-20 mL/min	Después 125 mg/24 hs	Después 250 mg/24 hs	Después 250 mg/12 hs
19-10 mL/min	Después 125 mg/48 hs	Después 125 mg/24 hs	Después 125 mg/12 hs
< 10 mL/min (incluyendo hemodiálisis y DPCA)	Después 125 mg/48 hs	Después 125 mg/24 hs	Después 125 mg/24 hs

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

Dosis en pacientes con alteración de la función hepática:

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

Dosis en ancianos:

No es necesario ajustar la dosis, salvo en caso de alteración de la función renal.

Interacciones con agentes quelantes: Antiácidos sucralfato, cationes metálicos y multivitamínicos:

Los comprimidos de levofloxacinó deben ser administrados al menos dos horas antes o 2 horas después de la ingestión de antiácidos conteniendo magnesio, aluminio, así también como sucralfato, cationes metálicos como hierro y multivitamínicos con zinc o comprimidos masticables con didanosina o soluciones en polvo para pediatría.

Hidratación para los pacientes que reciben levofloxacinó:

Se deben mantener una hidratación adecuada de los pacientes que reciben levofloxacinó para evitar la formación de orina altamente concentrada. Han sido reportada cristaluria y cilindruria asociadas al empleo de quinolonas.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad conocida a levofloxacinó, otras quinolonas o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con epilepsia.
- Pacientes con antecedentes de trastornos tendinosos relacionados con la administración de fluoroquinolonas.
- Niños o adolescentes en fase de crecimiento.
- Embarazo.
- Lactancia.

ADVERTENCIAS

Se debe evitar el uso de Levofloxacinó en pacientes que hayan experimentado con anterioridad con anterioridad reacciones adversas graves con el uso de medicamento que contienen quinolonas o fluoroquinolonas. El tratamiento de estos pacientes con Levofloxacinó sólo se debe iniciar en ausencia de opciones terapéutica alternativas y después de una evaluación cuidadosa de la relación riesgo-beneficio.

Riesgo de resistencia:

S. aureus resistente a meticilina (SARM) con mucha probabilidad presenta también 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 enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis) 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 dependiendo la región. Los prescriptores deben tener en cuenta las tasas de resistencia local del *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 las guías de tratamiento tanto nacional como internacionales en cuanto al manejo 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 independiente de su edad y de los factores de riesgo preexistentes.

El uso de Levofloxacino se debe evitar en pacientes que hayan experimentado reacciones adversas graves previamente. El tratamiento de estos pacientes con Levofloxacino solo debe iniciarse en ausencia de opciones de tratamiento alternativas y después de una cuidadosa evaluación de riesgo/beneficio.

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 ruptura tendinosa:

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 pacientes tratados con dosis diarias de 1.000 mg 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.

Diarrea asociada a Clostridium difficile:

La diarrea, particularmente si es intensa, persistente y/o sanguinolenta, durante o tras el tratamiento con Levofloxacino (incluyendo varias semanas después del tratamiento), podría ser síntoma de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD). La gravedad de la EACD puede variar desde leve a amenazante para la vida, cuya forma más grave es la colitis pseudomembranosa. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea grave durante o después del tratamiento.

con Levofloxacino. En caso de sospecha o de confirmación de EACD, se debe suspender inmediatamente la administración de Levofloxacino y los pacientes deberán iniciar el tratamiento apropiado lo antes posible. En esta situación clínica se encuentran contraindicados los medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Pacientes con predisposición a las convulsiones:

Las quinolonas pueden disminuir el umbral convulsivo y pueden desencadenar convulsiones. Levofloxacino está contraindicada en pacientes con antecedentes de epilepsia 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.

En el caso de crisis convulsivas, se deberá suspender el tratamiento con Levofloxacino.

Reacciones de hipersensibilidad:

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

Reacciones adversas cutáneas graves:

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) incluyendo la necrólisis epidérmica tóxica (NET o 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. 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 de cerca. 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

Levofloxacin, no se debe reiniciar el tratamiento en este paciente en ningún momento.

Alteraciones de la glucemia:

Como ocurre con todas las quinolonas, se han notificado alteraciones en la glucosa en sangre, incluyendo tanto hipoglucemia como hiperglucemia, sucediendo más frecuentemente en pacientes de edad avanzada, normalmente en pacientes diabéticos que reciben tratamiento concomitante con agentes hipoglucemiantes orales (p. ej. glibenclamida) o con insulina. Se han notificado casos de coma hipoglucémico. En pacientes diabéticos, se recomienda un estrecho seguimiento de la glucemia.

Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Levofloxacin si un paciente informa de alteración de la glucosa en la sangre y se debe considerar un tratamiento antibacteriano alternativo que no sea fluoroquinolona.

Prevención de la fotosensibilización:

Se ha notificado fotosensibilización 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, 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 los tiempos de las pruebas de coagulación (TP/RIN) 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.

Reacciones psicóticas:

Se han notificado reacciones psicóticas en pacientes que reciben quinolonas, incluyendo Levofloxacin. En casos muy raros, han derivado en pensamientos suicidas y comportamiento autolesivo, a veces después de una dosis única de Levofloxacin. En el caso que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe

interrumpir el tratamiento con Levofloxacino inmediatamente ante los primeros signos o síntomas de estas reacciones y se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico para asesorarse. Se debe considerar un tratamiento antibacteriano alternativo que no sea fluoroquinolona, y se deben establecer 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:

- 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. Ei. Hipopotasemia, hipomagnesemia)
- Enfermedad cardíaca (p. Ej. Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, bradicardia).

Los pacientes de edad avanzada y las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Por lo tanto, se debe cuidado cuando se usan las fluoroquinolonas, incluyendo Levofloxacino, en estas poblaciones.

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.

Hepatotoxicidad:

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. 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 bloqueante neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis. Se ha asociado la aparición de reacciones adversas graves después de la comercialización, incluyendo muertes y la necesidad de soporte respiratorio con el uso de fluoroquinolonas en pacientes con miastenia gravis. Levofloxacino no está recomendado en pacientes con antecedentes conocidos de miastenia gravis.

Trastornos oculares:

Se debe consultar inmediatamente a un oftalmólogo si se deteriora la visión o se experimenta cualquier otro efecto en los ojos.

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.

Disección y aneurisma aórticos y regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas:

En estudios epidemiológicos se ha notificado un aumento del riesgo de disección y aneurisma aórticos, especialmente en pacientes de edad avanzada, y de regurgitación de válvulas mitral y aórtica después de la toma 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.

Por consiguiente, las fluoroquinolonas solo deben utilizarse tras una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios, y tras considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad por aneurisma o enfermedades congénitas de las válvulas cardíacas, en pacientes con un diagnóstico de disección o aneurisma aórticos previos o enfermedades de las válvulas cardíacas, o en presencia de otros factores de riesgo o afecciones que predispongan a:

- Tanto para la disección y aneurisma aórticos como para la regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (por ejemplo, trastornos del tejido conjuntivo como el síndrome de Marfan o de EhlersDanlos, el síndrome de Turner, enfermedad de Behçet, hipertensión y artritis reumatoide); o
- Disección y aneurisma aórticos (por ejemplo. trastornos vasculares como la arteritis de Takayasu, la arteritis de células gigantes, la aterosclerosis conocida o el síndrome de Sjögren): o
- Regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (p. ej., endocarditis infecciosa).

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

PRECAUCIONES:

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 quinolonas. Por lo tanto, en caso de tener que usar Levofloxacino en estos pacientes, debe monitorizarse la posible aparición de hemólisis.

Interferencias con pruebas de laboratorio:

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 con 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.

Insuficiencia renal:

La dosis de Levofloxacino deberá ajustarse en los pacientes insuficiencia renal dado a que se elimina fundamentalmente por los riñones.

Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios de farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática tratados con Levofloxacino. Debido a la limitada extensión del metabolismo de Levofloxacino no se espera que esta sea afectada por la insuficiencia hepática.

Fertilidad:

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

Embarazo:

Se dispone de datos limitados acerca del uso de Levofloxacino en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos respecto a la toxicidad reproductora. Sin embargo, no se

Página 18 de 26

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°7776/22 para el producto REG. ISP N° F-16151/22.

debe utilizar 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.

Lactancia:

El uso de 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.

INTERACCIONES:

- ***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 sales de hierro o antiácidos que contienen magnesio o aluminio, o didanosina (solo formulaciones de didanosina con aluminio o magnesio que contengan agentes buffer). 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 durante las 2 horas anteriores o posteriores a la administración de Levofloxacino.

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

Sucralfato:

La biodisponibilidad de Levofloxacinó disminuye significativamente cuando se administra junto a sucralfato. En caso de que el paciente deba recibir ambos fármacos, se recomienda administrar el sucralfato 2 horas después de la administración de Levofloxacinó.

Teofilina, fenbufeno o fármacos antiinflamatorios no esteroideos similares:

No se hallaron interacciones farmacocinéticas entre Levofloxacinó teofilina en ningún estudio clínico. Sin embargo, puede producirse una marcada disminución del umbral convulsivo cerebral cuando 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 alteraciones de la función renal.

Otra información relevante:

Estudios de farmacología clínica han demostrado que la farmacocinética de Levofloxacinó no se vio afectada en ningún grado clínicamente relevante Levofloxacinó junto con los siguientes medicamentos: carbonato cálcico, digoxina, glibenclamida, ranitidina.

- ***Efecto de Levofloxacino sobre otros medicamentos***

Ciclosporina:

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

Antagonistas de la vitamina K:

Se han notificado incrementos en las pruebas de coagulación (PT/RIN) v/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).

Otra información relevante:

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

Alimentos:

No se producen interacciones clínicamente relevantes con los alimentos. Por tanto, Levofloxacino puede administrarse sin necesidad de tener en cuenta la ingesta de alimentos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Levofloxacino tiene una influencia menor o moderada sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Algunas reacciones adversas (p. ej. mareo/vértigo, somnolencia, alteraciones visuales) pueden alterar la capacidad de los pacientes para concentrarse y reaccionar y, por tanto, constituir un riesgo en aquellas situaciones en las que estas capacidades sean

especialmente importantes (p. ej. al conducir un vehículo o utilizar maquinaria).

REACCIONES ADVERSAS:

La información que se presenta a continuación se basa en los datos de estudios clínicos publicados y en la amplia experiencia posterior a la comercialización.

Las frecuencias están definidas según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones fúngicas incluyendo infección por Cándida, resistencia a patógenos
Trastorno de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Leucopenia, eosinofilia
	Raras	Trombocitopenia, neutropenia
	No conocidas	Pancitopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica
Trastorno del sistema inmunológico	Raras	Angioedema, hipersensibilidad
	No conocidas	Shock anafiláctico ^a , shock anafilactoide ^a
Trastornos endocrinos	Raras	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)
Trastorno del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Anorexia
	Raras	Hipoglucemia particularmente en pacientes diabéticos, coma hipoglucémico
	No conocidas	Hiperoglucemia
Trastornos psiquiátricos*	Frecuentes	Insomnio
	Poco frecuentes	Ansiedad, estado de confusión, nerviosismo
	Raras	Reacciones psicóticas (alucinaciones, paranoia), depresión, agitación, sueños anómalos, pesadillas, delirio
	No conocida	Reacciones psicóticas con comportamiento autolesivo, incluyendo ideas suicidas o intentos de suicidio
Trastornos del sistema nervioso*	Frecuentes	Cefalea, mareo
	Poco frecuentes	Somnolencia, temblor, disgeusia
	Raras	Convulsiones, parestesia, deterioro de la memoria
	No conocida	Neuropatía periférica sensitiva, neuropatía periférica sensitivo-motora, parosmia incluyendo anosmia, discinesia, trastorno extrapiramidal, ageusia, Sinope, hipertensión intracraneal benigna
Trastornos oculares*	Raras	Alteraciones visuales tales como visión borrosa
	No conocida	Perdida transitoria de la visión, uveítis

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del oído y del laberinto*	Poco frecuentes	Vértigo
	Raras	Tinnitus
	No conocida	Pérdida de la visión, deficiencia auditiva
Trastornos cardiacos	Raras	Taquicardia, palpitaciones
	No conocidas	Taquicardia ventricular que puede resultar en paro cardíaco, arritmia ventricular y torsades de pointes (notificaciones predominantemente en pacientes con factores de riesgo de prolongación QT) intervalo QT prolongado en el electrocardiograma.
Trastornos vasculares**	Raras	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Disnea
	No conocida	Broncoespasmo, neumonía alérgica
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, vómitos, náusea
	Poco frecuentes	Dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, constipación
	No conocida	Diarrea-hemorrágica que, en casos muy raros, puede ser indicativa de enterocolitis, incluyendo colitis pseudomembranosa, pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de enzimas hepáticas (ALT/AST, fosfatasa alcalina, GGT)
	Poco frecuentes	Aumento de bilirrubina en sangre
	No conocida	Ictericia y daño hepático grave, incluyendo casos con insuficiencia hepática aguda fulminante, principalmente en pacientes con enfermedades graves subyacentes, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Exantema, prurito, urticaria, hiperhidrosis
	Raras	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), erupción fija medicamentosa
	No conocida	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, reacción de fotosensibilidad, vasculitis, leucocitoclástica, estomatitis

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo*	Poco frecuentes	Artralgia, mialgia
	Raras	Trastornos tendinosos incluyendo tendinitis (p.ej. tendón de Aquiles), debilidad muscular, que puede ser especialmente importante en pacientes con miastenia gravis
	No conocida	Rabdomiólisis, rotura tendinosa (p.ej. tendón de Aquiles), rotura de ligamento, rotura muscular, artritis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Aumento de la creatinina en sangre
	Raras	Insuficiencia renal aguda (p.ej. debido a nefritis intersticial)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	Poco frecuentes	Astenia
	Raras	Pirexia
	No conocida	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.

* 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, depresión, fatiga, deterioro de la memoria, trastornos del sueño 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.

**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.

SOBREDOSIS

De acuerdo con los estudios de toxicidad en animales o los estudios de farmacología clínica llevados a cabo con dosis supra terapéuticas, los signos más importantes que cabe esperar tras una sobredosis aguda de Levofloxacin

son síntomas del sistema nervioso central, tales como confusión, mareo, alteración de la conciencia y crisis convulsivas, aumentos del intervalo QT y alteraciones gastrointestinales como náuseas y erosiones de la mucosa.

En la experiencia posterior a la 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 la monitorización del ECG. por la posibilidad de prolongación del intervalo QT. Pueden administrarse antiácidos para proteger la mucosa gástrica. La hemodiálisis, incluyendo diálisis peritoneal y DPCA no son efectivos para eliminar el Levofloxacin del organismo. No existe un antídoto específico.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos de 750 mg.