

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levofloxacino Accordpharma 5 mg/ml solución para perfusión

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

100 ml de solución para perfusión contiene 500 mg de levofloxacino como levofloxacino (hemidrato).

Excipientes con efecto conocido:

100 ml de solución para perfusión contiene 900 mg de cloruro de sodio

Ácido clorhídrico\*

Hidróxido sódico\*

\*: Se añade ácido clorhídrico 1 N (ó hidróxido sódico 1 N) para ajustar el pH

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Levofloxacino Accordpharma 5 mg/ml es una solución amarillo-verdosa.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Levofloxacino solución para perfusión está indicado en adultos, para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver secciones 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 prevención después de la exposición y para el tratamiento curativo (ver sección 4.4)

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

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

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

Levofloxacino solución para perfusión se administra mediante perfusión intravenosa lenta 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 causal. El tratamiento con levofloxacino intravenoso se puede completar con la presentación oral apropiada, de acuerdo con la ficha técnica de los comprimidos recubiertos con película y que se considere más adecuada para cada paciente individualmente. Dada la bioequivalencia de las formas parenteral y oral, se puede utilizar la misma dosis.

*Posología*

Las dosis recomendadas para levofloxacino son las siguientes:

<b>Indicación</b>	<b>Pauta posológica diaria (según la gravedad)</b>	<b>Duración del Tratamiento<sup>1</sup> (según la gravedad)</b>
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 del tracto urinario complicadas	500 mg una vez al día	7 - 14 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

<sup>1</sup> La duración del tratamiento incluye el tratamiento intravenoso además del oral. El tiempo necesario para realizar el cambio de tratamiento intravenoso a oral depende de la situación clínica, pero normalmente es de 2 a 4 días.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min)*

	<b>Pauta posológica</b>		
	<b>250 mg/24 h</b>	<b>500 mg/24 h</b>	<b>500 mg/12 h</b>
<b>Aclaramiento de creatinina</b>	<i>dosis inicial: 250 mg</i>	<i>dosis inicial: 500 mg</i>	<i>dosis inicial: 500 mg</i>
50 - 20 ml/min	<i>después: 125 mg/24 h</i>	<i>después: 250 mg/24 h</i>	<i>después: 250 mg/12 h</i>
19 - 10 ml/min	<i>después: 125 mg/48 h</i>	<i>después: 125 mg/24 h</i>	<i>después: 125 mg/12 h</i>
<10 ml/min (incluyendo hemodiálisis y DPCA) <sup>1</sup>	<i>después: 125 mg/48 h</i>	<i>después: 125 mg/24 h</i>	<i>después: 125 mg/24 h</i>

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

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Población de edad avanzada*

No se requiere ajustar la dosis en población de edad avanzada, salvo que se requiera por el deterioro de la función renal (ver sección 4.4. “Tendinitis y rotura de tendones” y “Prolongación del intervalo QT”).

#### *Población pediátrica*

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

### Forma de administración

Levofloxacino solución para perfusión sólo está indicado para perfusión intravenosa lenta; se administra una o dos veces al día. El tiempo de perfusión deberá ser como mínimo de 30 minutos para levofloxacino 250 mg o 60 minutos para levofloxacino 500 mg solución para perfusión (ver sección 4.4).

En cuanto a incompatibilidades, ver la sección 6.2, y en cuanto a la compatibilidad con otras soluciones de perfusión ver la sección 6.6.

### 4.3. Contraindicaciones

Levofloxacino solución para perfusión no se debe administrar:

- En pacientes con hipersensibilidad a levofloxacino u otras quinolonas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- En pacientes con epilepsia.
- En pacientes con antecedentes de trastornos del tendón relacionados con la administración de fluoroquinolonas.
- en niños o adolescentes en fase de crecimiento.
- Durante el embarazo.
- En mujeres en periodo de lactancia.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

La resistencia a fluoroquinolonas de *E. coli* - 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.

#### *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.

#### *Tiempo de perfusión*

Debe respetarse el tiempo de perfusión recomendado de como mínimo 30 minutos para 250 mg o 60 minutos para 500 mg de levofloxacino solución para perfusión. Es conocido para ofloxacino que durante la perfusión puede desarrollarse taquicardia y un descenso temporal de la presión sanguínea. En casos raros, puede producirse un colapso circulatorio como consecuencia de una caída profunda en la presión sanguínea. Si existe una caída remarcable en presión sanguínea durante la perfusión con levofloxacino (1-isómero de ofloxacino), la perfusión debe detenerse inmediatamente.

#### *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 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.

#### *Enfermedad 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 (ver sección 4.8). 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 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, se debe utilizar con extrema precaución en los pacientes predispuestos a presentar convulsiones o en tratamiento concomitante con principios activos que disminuyan el umbral convulsivo cerebral, como la teofilina (ver sección 4.5). En el caso de crisis convulsivas (ver sección 4.8), se deberá suspender el tratamiento con 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 los riñones (ver sección 4.2).

#### *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 (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.

#### *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). Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Levofloxacino 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 levofloxacino (ver sección 4.8). Se recomienda que los pacientes no se expongan innecesariamente a la luz solar potente o a los rayos UV artificiales (p.ej. lámparas solares, solárium), durante el tratamiento y las 48 horas siguientes a la interrupción del mismo, a fin de prevenir la fotosensibilización.

#### *Pacientes tratados con antagonistas de la Vitamina K*

Debido al posible aumento en las pruebas de la coagulación (PT/INR) y/o de la hemorragia en pacientes tratados con levofloxacino, en combinación con un antagonista de la vitamina K (p.ej. warfarina), cuando estos fármacos se administren concomitantemente se deberán controlar las pruebas de la coagulación (ver sección 4.5)

#### *Reacciones psicóticas*

Se han notificado reacciones psicóticas en pacientes que reciben quinolonas, incluido levofloxacino. En casos muy raros, han derivado en pensamientos suicidas y comportamiento autolesivo, a veces después de una dosis única de levofloxacino (ver sección 4.8). En el caso que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir el tratamiento con levofloxacino y se deben tomar las medidas apropiadas. Se recomienda precaución si levofloxacino se administra a pacientes psicóticos o a pacientes con historial de enfermedad psiquiátrica.

#### *Prolongación del intervalo QT*

Las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino, deben usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT, tales como, por ejemplo:

- Síndrome congénito de intervalo QT largo.
- Uso concomitante de medicamentos de los que se conozca su capacidad de prolongar el intervalo.
- QT (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 levofloxacino, en estas poblaciones. (Ver secciones 4.2 *Población 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 hepatobiliares*

Se han notificado casos de necrosis hepática hasta insuficiencia hepática fulminante en pacientes que reciben levofloxacino, principalmente en pacientes con enfermedades de base graves, p. ej. sepsis (ver sección 4.8). Se debe avisar a los pacientes para que suspendan el tratamiento y contacten con su médico si presentan signos y síntomas de enfermedad hepática, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso a la palpación.

#### *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.

#### *Exacerbación de la miastenia gravis*

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

#### *Trastornos oculares*

Se debe consultar inmediatamente a un oculista si se deteriora la visión o se experimenta cualquier otro efecto en los ojos (ver secciones 4.7 y 4.8).

#### *Sobreinfección*

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

#### *Interferencias con pruebas analíticas*

En pacientes tratados con 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.

#### *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 enfermedades 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 Marfano, de Ehlers-Danlos, el síndrome de Turner, enfermedad de Behçet, hipertensión y artritis reumatoide); o
- Disección y aneurisma aórticos (por ejemplo, trastornos vasculares como la arteritis de Takayasu, la arteritis de células gigantes, la aterosclerosis conocida o el síndrome de Sjögren); o
- Regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (p. ej., endocarditis infecciosa).

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

En caso de dolor abdominal, torácico o de espalda repentino, se 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 palpitations cardíacas o aparición de edema abdominal o de las extremidades inferiores.

#### *Contenido en sodio*

Este medicamento contiene 354 mg (15,4 mmol) de sodio por 100 ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Efectos de otros medicamentos sobre levofloxacin

##### *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 fenbufen que cuando se administró levofloxacin solo.

##### *Probenecid y cimetidina*

Probenecid y cimetidina tienen un efecto estadísticamente significativo en la eliminación de levofloxacin. El aclaramiento renal de levofloxacin se redujo por cimetidina (24%) y probenecid (34%). Esto se debe a que ambos medicamentos pueden bloquear la secreción tubular renal de levofloxacin. No obstante, para las dosis probadas en el estudio, las diferencias estadísticamente significativas en la cinética, probablemente sean de escasa relevancia clínica. Se debe tener precaución al administrar levofloxacin conjuntamente con medicamentos que afecten a la secreción tubular renal como probenecid y cimetidina, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

##### *Otra información relevante*

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

#### Efecto de levofloxacin sobre otros medicamentos

##### *Ciclosporina*

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

##### *Antagonistas de la Vitamina K*

Se han notificado incrementos en las pruebas de la coagulación (PT/INR) y/o sangrado que pueden ser graves, en pacientes tratados con levofloxacin 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*

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

##### *Otra información relevante*

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

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### *Embarazo*

Se dispone de datos limitados acerca del uso de levofloxacin en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican de forma directa o indirecta efectos perjudiciales respecto a la toxicidad reproductora (ver sección 5.3). Sin embargo, no debe utilizarse levofloxacin en mujeres embarazadas, debido a la ausencia de datos en humanos y a los datos experimentales que sugieren el riesgo de lesión por fluoroquinolonas sobre los cartílagos que soportan peso de los organismos en desarrollo (ver secciones 4.3 y 5.3).

##### *Lactancia*

Levofloxacin está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia. No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de levofloxacin en la leche humana; sin embargo, otras fluoroquinolonas se excretan a la leche materna. Levofloxacin 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

La información que se presenta a continuación se basa en los datos de estudios clínicos en más de 8.300 pacientes y en la amplia experiencia post-comercialización.

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

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

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10000$ , $< 1/1000$ )	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Infecciones e infestaciones		Infecciones fúngicas incluida la infección por cándida Resistencia a patógenos		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia Eosinofilia	Trombocitopenia Neutropenia	Pancitopenia Agranulocitosis Anemia hemolítica
Trastornos del			Angioedema	Shock anafiláctico <sup>a</sup>



Sistema inmunológico			Hipersensibilidad (ver sección 4.4)	Shock anafilactoide <sup>a</sup> (ver sección 4.4)
Trastornos endocrinos			Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	Hipoglucemia particularmente en pacientes diabéticos Coma hipoglucémico (ver sección 4.4)	Hipoglucemia (ver sección 4.4)
Trastornos psiquiátricos*	Insomnio	Ansiedad Estado de confusión Nerviosismo	Reacciones psicóticas (p. ej. Alucinaciones, paranoia) Depresión Agitación Sueños anormales Pesadillas Delirio, Deterioro de la memoria	Reacciones psicóticas con comportamiento autolesivo, incluyendo ideas suicidas o intentos de suicidio (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema nervioso*	Cefalea Mareos	Somnolencia Temblor Disgeusia	Convulsiones (ver secciones 4.3 y 4.4) Parestesia	Neuropatía periférica sensorial (ver sección 4.4) Neuropatía periférica motora sensorial (ver sección 4.4) Parosmia incluyendo anosmia Discinesia Trastorno extrapiramidal Ageusia Síncope Hipertensión intracraneal benigna
Trastornos oculares*			Alteraciones visuales tales como visión borrosa (ver sección 4.4)	Pérdida de visión transitoria (ver sección 4.4) uveítis
Trastornos del oído y del laberinto*		Vértigo	Tinnitus	Pérdida de audición Deficiencia auditiva
Trastornos cardíacos**			Taquicardia Palpitación	Taquicardia ventricular, que puede resultar en parada cardíaca Arritmia ventricular y Torsade de pointes (notificados)

				predominantemente en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT), Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (ver secciones 4.4 y 4.9)
Trastornos vasculares**	<i>Aplica solo a forma IV</i> Flebitis		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 enterocolitis, incluida 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 grave, incluyendo casos con insuficiencia hepática aguda fulminante, principalmente en pacientes con enfermedades graves subyacentes (ver sección 4.4). Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo b		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
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*		Artralgia Mialgia	Trastornos del tendón (ver secciones 4.3 y 4.4) Incluyendo tendinitis (p.ej. tendón de Aquiles)	Rabdomiólisis. Rotura de tendón (p.ej. tendón de Aquiles) (ver secciones 4.3 y 4.4). Rotura de ligamento Rotura muscular

			Debilidad muscular que puede ser de especial importancia en pacientes con miastenia gravis (ver sección 4.4)	Artritis
Trastornos renales y urinarios		Aumento de la creatinina en sangre	Insuficiencia renal aguda (p.ej. debido a Nefritis intersticial)	
Trastornos generales y lugar de administración*	<i>Aplica solo a forma IV</i> Reacción en el sitio de Administración (dolor, enrojecimiento)	Astenia	Pirexia	Dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor torácico y en las extremidades).
Trastornos endocrinos			Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	

<sup>a</sup> Las reacciones anafilácticas y anafilactoides en ocasiones se pueden producir incluso tras la primera dosis.

<sup>b</sup> Las reacciones mucocutáneas en ocasiones se pueden producir incluso tras la primera dosis.

\*Se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves, incapacitantes, de duración prolongada (incluso meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a varios, en ocasiones múltiples, sistemas orgánicos y sentidos (incluyendo reacciones 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 (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: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)

#### **4.9. Sobredosis**

De acuerdo con los estudios de toxicidad en animales o los estudios de farmacología clínica llevados a cabo con dosis supra-terapéuticas, los signos más importantes que cabe esperar tras una sobredosis aguda de levofloxacino solución para perfusión son síntomas del sistema nervioso central, tales como confusión, mareo, alteración de la consciencia y crisis convulsivas, aumentos del intervalo QT.

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. 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, levofloxacino actúa sobre el complejo ADN-ADN girasa y sobre la topoisomerasa IV.

#### *Relación PK/PD*

El grado de actividad bactericida de levofloxacino depende de la 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 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.

#### *Puntos de corte*

El EUCAST recomendó puntos de corte de CMI para levofloxacino, separando organismos sensibles de los microorganismos con sensibilidad intermedia, y estos últimos de los resistentes. Estos se presentan en la siguiente tabla para la determinación de CMI (mg/l).

Puntos de corte clínicos EUCAST para levofloxacino (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> <sup>1</sup>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> <sup>2,3</sup>	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤1 mg/l	>1 mg/l
Puntos de corte no relacionados con especies específicas <sup>4</sup>	≤1 mg/l	>2 mg/l

<sup>1</sup> Los puntos de corte se refieren a las dosis altas de tratamiento.

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

<sup>3</sup> 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 aislado 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 aeróbias Gram-positivas**

*Bacillus anthracis*  
*Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina  
*Staphylococcus saprophyticus*  
*Streptococci*, grupo C y G  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*

#### **Bacterias aeróbias Gram-negativas**

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

#### **Bacterias anaeróbias**

*Peptostreptococcus*

#### **Otras**

*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydophila psittaci*  
*Chlamydia trachomatis*  
*Legionella pneumophila*  
*Mycoplasma pneumoniae*  
*Mycoplasma hominis*  
*Ureaplasma urealyticum*

### **Especies para las cuales una resistencia adquirida puede ser un problema**

#### **Bacterias aerobias Gram-positivas**

*Enterococcus faecalis*  
*Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina#  
*Staphylococcus spp* coagulasa negativo

#### **Bacterias aerobias Gram-negativas**

*Acinetobacter baumannii*  
*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Morganella morganii*  
*Proteus mirabilis*  
*Providencia stuartii*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia marcescens*

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

### **Biotransformación**

Levofloxacino se metaboliza muy poco, siendo sus metabolitos el demetil-levofloxacino y el Nóxido de levofloxacino. Estos metabolitos suponen menos del 5% de la dosis y son eliminados 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 - 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 levofloxacino después de una única dosis de 500 mg fue de 175+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**

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 la eliminación y aclaramiento renales, y aumentan la semivida de eliminación, según la siguiente tabla:

Farmacocinética en insuficiencia renal para una dosis única de 500 mg

Cl <sub>cr</sub> [ml/min]	< 20	20 - 49	50 - 80
Cl <sub>R</sub> [ml/min]	13	26	57
t <sub>1/2</sub> [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 sexos*

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**

Cloruro sódico  
Hidróxido sódico  
Ácido clorhídrico  
Agua para inyección

## 6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con heparina o soluciones alcalinas (p.ej. bicarbonato sódico).

Este medicamento no se debe mezclar con ningún otro medicamento excepto con aquellos mencionados en la sección 6.6.

## 6.3. Periodo de validez

Periodo de validez en su acondicionamiento comercial (botellas de vidrio): 3 años. Periodo de validez en su acondicionamiento comercial (bolsas de plástico): 2 años. Periodo de validez tras la perforación del tapón de goma: uso inmediato (ver sección 6.6).

Desde el punto de vista microbiológico, la solución para perfusión se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en-uso son responsabilidad del usuario.

## 6.4. Precauciones especiales de conservación

Mantenga el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Revise el envase antes de usarlo. Solo se debe usar si la solución es transparente y sin partículas.

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Levofloxacin Accordpharma 5 mg/ml solución para perfusión se presenta:

- En frasco de vidrio incoloro tipo I de 100 ml con tapón de goma recubierto por cápsula de aluminio con tapa rompible. Los envases normales contienen 1 frasco. El envase clínico contiene 10 frascos.
- En bolsas de plástico de 100 ml, cubiertas por una sobre bolsa de plástico metalizado. La bolsa interior presenta un puerto de perfusión tapado con tapón de goma recubierto por una cápsula con tapa rompible. Los envases normales contienen una bolsa. El envase clínico contiene 10 bolsas.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Levofloxacin solución para perfusión se debe utilizar inmediatamente (en el plazo de 3 horas) tras la perforación de su tapón de goma, a fin de impedir cualquier contaminación bacteriana. Durante la perfusión no se precisa protección frente a la luz.

Levofloxacin Accordpharma en bolsas debe utilizarse inmediatamente tras la retirada del sobre bolsa. Este producto es solamente para un único uso.

Antes de usar, se debe realizar una inspección visual de la solución. Solo se debe usar si la solución está transparente, de color amarillo verdoso y libre de partículas.

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.

### ***Mezcla con otras soluciones para perfusión:***

Levofloxacin solución para perfusión es compatible con las siguientes soluciones para perfusión:

solución de cloruro de sodio al 0,9%

glucosa inyectable al 5%

glucosa al 2,5% en solución de Ringer

soluciones de combinación para nutrición parenteral (aminoácidos, glucosa, electrolitos).

Para las incompatibilidades, ver sección 6.2.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare, S.L.U



Moll de barcelona s/n.  
World trade center.  
Edifici Est 6ª planta  
08039 Barcelona

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

69.723

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

7 abril 2008

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Diciembre 2020