

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levofloxacino Kabi 5mg/ml solución para perfusión EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

50 ml acondicionados en frasco/bolsa de 100 ml:

Cada ml de solución para perfusión contiene 5 mg de levofloxacino (en forma de hemihidrato de levofloxacino).

50 ml de solución para perfusión contienen 250 mg de levofloxacino como principio activo.

100 ml acondicionados en frasco/bolsa de 100 ml:

Cada ml de solución para perfusión contiene 5 mg de levofloxacino (en forma de hemihidrato de levofloxacino).

100 ml de solución para perfusión contienen 500 mg de levofloxacino como principio activo.

Excipientes con efecto conocido: Este medicamento contiene 0,15 mmol (3,5 mg) de sodio por ml.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución amarillenta a verde-amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

- Pielonefritis aguda 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)

En las infecciones mencionadas a continuación, Levofloxacino Kabi sólo debe utilizarse cuando el uso de otros agentes antibacterianos recomendados habitualmente para el tratamiento de estas infecciones se considere inapropiado.

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

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

4.2. Posología y forma de administración

Levofloxacin se administra por perfusión intravenosa lenta una o dos veces al día. La dosis depende del tipo y la gravedad de la infección y la sensibilidad del probable agente causal. El tratamiento con Levofloxacin Kabi 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. Dada la bioequivalencia de las formas parenteral y oral, se puede utilizar la misma dosis.

Posología

Las dosis recomendadas para Levofloxacin Kabi son las siguientes:

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

Indicación	Pauta posológica diaria (según la gravedad)	Duración del tratamiento¹ (según la gravedad)
Neumonía adquirida en la comunidad	500 mg una o dos veces al día	7 - 14 días
Pielonefritis aguda	500 mg una vez al día	7 - 10 días
Infecciones complicadas del tracto urinario	500 mg una vez al día	7 - 14 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

¹ 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)

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

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

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis ya que levofloxacin 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 tendón” y “Prolongación del intervalo QT”).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Levofloxacino está pensado solamente para perfusión intravenosa lenta; se administra una o dos veces al día. El tiempo de perfusión debe ser de al menos 30 minutos para 250 mg o 60 minutos para 500 mg de levofloxacino (ver sección 4.4).

Para incompatibilidades ver sección 6.2 y para compatibilidad con otras soluciones para perfusión ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Levofloxacino Kabi solución para perfusión no se debe administrar:

- en pacientes hipersensibles 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).

Diseción y aneurisma aórticos y regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas

Los estudios epidemiológicos informan de un aumento del riesgo de aneurisma y diseción 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 diseción 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 diseción aórtica preexistentes o enfermedades de las válvulas cardíacas, o en presencia de otros factores de riesgo o trastornos que predispongan:

- Tanto para aneurisma y diseción aórticos como para la regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (por ejemplo, trastornos del tejido conjuntivo como el síndrome de Marfan o de Ehlers-Danlos, el síndrome de Turner, enfermedad de Behçet, hipertensión, y artritis reumatoide; o
- diseción y aneurisma aórticos (por ejemplo, trastornos vasculares como la arteritis de Takayasu, la arteritis de células gigantes, la aterosclerosis conocida o el síndrome de Sjögren);
o

- regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (p. ej., endocarditis infecciosa).

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

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

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

Pancreatitis aguda

Se puede observar pancreatitis aguda en pacientes que toman levofloxacin. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Los pacientes que experimentan náuseas, malestar general, molestias abdominales, dolor abdominal agudo o vómitos se deben someter a una evaluación médica inmediata. Si se sospecha de pancreatitis aguda, se debe suspender el tratamiento con levofloxacin; si se confirma, no reiniciar el tratamiento con levofloxacin. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis (ver sección 4.8).

Riesgo de resistencias

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).

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

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

Se debe tener en cuenta que el tiempo de perfusión recomendado es de al menos 30 minutos para 250 mg o 60 minutos para 500 mg de levofloxacin. Se sabe para ofloxacin, que durante la perfusión pueden desarrollarse taquicardia y descenso temporal de la presión arterial. En casos raros, como consecuencia de la caída de la presión arterial, puede ocurrir un colapso circulatorio. Si se da una caída pronunciada de la presión arterial durante la perfusión de levofloxacin (l-isómero de ofloxacin), se debe interrumpir inmediatamente la perfusión.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene 177 mg de sodio por 50 ml, equivalente al 8,85% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

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 levofloxacin, 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 pacientes que reciben dosis diarias de 1000 mg de levofloxacin en personas de edad avanzada, en los pacientes con insuficiencia renal, en pacientes que han recibido trasplantes de órganos sólidos 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 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.

Clostridium difficile - enfermedades asociadas

La diarrea, particularmente si es grave, persistente y/o con sangre, durante o después del tratamiento con levofloxacin, (incluyendo varias semanas después del tratamiento), podría ser sintomática de *Clostridium difficile* – enfermedad asociada (EACD). La gravedad de la EACD puede variar desde leve a amenazante para la vida, cuya forma más grave es la colitis pseudomembranosa (ver sección 4.8). Por lo tanto es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea grave durante o después del tratamiento con levofloxacin. En caso de sospecha o de confirmación de EACD se debe suspender inmediatamente la administración de levofloxacin y los pacientes deberán iniciar el tratamiento apropiado lo antes posible. En esta situación clínica se encuentran contraindicados los medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Pacientes con predisposición a convulsiones

Las quinolonas pueden disminuir el umbral epiléptico y pueden desencadenar convulsiones. Levofloxacin está contraindicado en pacientes con antecedentes de epilepsia (ver sección 4.3) e, igual que con otras quinolonas, se debe utilizar con precaución extrema en pacientes con predisposición a ataques, o en tratamiento concomitante con principios activos que disminuyan el umbral convulsivo cerebral, como la teofilina (ver sección 4.5). En el caso de crisis convulsivas (ver sección 4.8), se deberá suspender el tratamiento con levofloxacin.

Pacientes con deficiencia de glucosa-6- fosfato deshidrogenasa

Los pacientes con defectos latentes o manifiestos en la actividad glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden ser propensos a reacciones hemolíticas cuando se tratan con agentes antibacterianos tipo quinolonas. Por lo tanto, en caso de tener que usar levofloxacin en estos pacientes, debe monitorizarse la posible aparición de hemólisis.

Pacientes con insuficiencia renal

Como el levofloxacin se excreta principalmente por los riñones, la dosis de levofloxacin debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Reacciones de hipersensibilidad

Levofloxacin Kabi puede causar reacciones de hipersensibilidad graves con riesgo de amenaza para la vida (ej. angioedema hasta shock anafiláctico), ocasionalmente tras la dosis inicial (ver sección 4.8). Los pacientes deben interrumpir inmediatamente el tratamiento y contactar con su médico o con un médico de urgencias, que iniciará las medidas de emergencia adecuadas.

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 levofloxacin, 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 levofloxacin 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 con levofloxacin en este paciente en ningún momento.

Alteraciones de la glucemia

Como ocurre con todas las quinolonas, se ha 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 glucosa en sangre (ver sección 4.8).

Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Levofloxacin Kabi 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 fotosensibilización

Se ha notificado fotosensibilización con levofloxacin (ver sección 4.8). Se recomienda que los pacientes no se expongan innecesariamente a la luz solar fuerte o a rayos UV artificiales (ej. lámparas de rayos 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 antagonistas 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 estos han derivado en pensamientos suicidas y comportamiento autolesivo, a veces después de una única dosis de levofloxacin (ver sección 4.8). En el caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir el tratamiento con levofloxacin 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 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 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

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).

Trastornos 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 aconsejar a los pacientes que suspendan el tratamiento y que contacten con su médico si presentan signos y síntomas de enfermedad hepática, como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o flacidez abdominal.

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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Levofloxacino Kabi

Teofilina, fenobufeno o fármacos anti-inflamatorios no esteroideos similares

No se hallaron interacciones farmacocinéticas entre levofloxacino 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 levofloxacino fueron aproximadamente un 13% más elevadas en presencia de fenbuten que cuando se administró levofloxacino solo.

Probenecid y cimetidina

Probenecid y cimetidina tienen un efecto estadísticamente significativo en la eliminación de levofloxacino. El aclaramiento renal de levofloxacino se redujo por cimetidina (24%) y probenecid (34%). Esto se debe a que ambos fármacos pueden bloquear la secreción tubular renal de levofloxacino. Sin embargo, 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 levofloxacino 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 levofloxacino no se vió afectada en ningún grado clínicamente relevante cuando se administraba levofloxacino junto con los siguientes medicamentos: carbonato cálcico, digoxina, glibenclamida, ranitidina.

Efecto de Levofloxacino Kabi 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 coagulación (PT/INR) y/o sangrado, que pueden ser graves, en pacientes tratados con levofloxacino en combinación con antagonistas de la vitamina K (ej. warfarina). Por lo tanto, se deben controlar las pruebas de coagulación en aquellos pacientes que estén en tratamiento con antagonistas de 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 (ej. antiarrítmicos de clase IA y III, antidepressivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) (Ver sección 4.4 Prolongación del intervalo QT).

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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de datos limitados acerca del uso de levofloxacino 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 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 Kabi 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

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunas reacciones adversas (p. ej. mareo/vértigo, somnolencia, alteraciones visuales) 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 proporcionada a continuación se basa en los datos obtenidos de estudios clínicos en más de 8.300 pacientes y de la extensa experiencia postcomercialización.

Las frecuencias en esta tabla se definen usando la convención siguiente:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$),

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$),

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$),

Muy raras ($< 1/10000$),

Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

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

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Infecciones fúngicas incluyendo infección por Cándida Resistencia a patógenos		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia Eosinofilia	Trombocitopenia Neutropenia	Pancitopenia Agranulocitosis Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema Hipersensibilidad (ver sección 4.4)	Shock anafiláctico ^a Shock anafilactoide ^a (ver sección 4.4)
Trastornos 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	Hiperglucemia Coma hipoglucémico (ver sección 4.4)

			4.4)	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad Estado de confusión Nerviosismo	Reacciones psicóticas (con p. ej. alucinaciones, paranoia) Depresión Agitación Sueño anormal Pesadillas Delirio	Reacciones psicóticas con comportamiento autolesivo, incluyendo ideas suicidas o intentos de suicidio (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareo	Somnolencia Temblor Disgeusia	Convulsiones (ver secciones 4.3 y 4.4) Parestesia Deterioro de la memoria	Neuropatía periférica sensorial (ver sección 4.4) Neuropatía periférica sensitivo-motora (ver sección 4.4) Parosmia incluyendo anosmia Discinesia Trastorno extrapiramidal Ageusia Síncope Hipertensión intracraneal benigna
Trastornos oculares	Alteraciones visuales tales como visión borrosa (ver sección 4.4)	Pérdida transitoria de la visión (ver sección 4.4)		
Trastornos del oído y del laberinto*		Vértigo	Tinnitus	Pérdida de audición Deficiencia auditiva
Trastornos cardíacos**			Taquicardia, Palpitaciones	Taquicardia ventricular que puede resultar en parada cardíaca Arritmia ventricular y torsade de pointes (notificados predominantemente en pacientes con factores de riesgo de prolongación QT), intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (ver secciones 4.4 y 4.9)

Trastornos vasculares**	<i>Aplicable solo a la forma IV</i> Flebitis		Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea		Broncoespasmo Neumonía alérgica
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Náuseas	Dolor abdominal Dispepsia Flatulencia Estreñimiento		Diarrea hemorrágica que en casos muy raros, puede ser indicativa de enterocolitis, incluyendo colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4) Pancreatitis (ver sección 4.4)
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		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) Debilidad muscular, que puede ser especialmente importante en pacientes con miastenia gravis (ver sección 4.4)	Rabdomiólisis Rotura de tendón (p. ej. tendón de Aquiles) (ver secciones 4.3 y 4.4) Rotura de ligamento Rotura muscular Artritis

Trastornos renales y urinarios		Aumento de la creatinina en sangre	Insuficiencia renal aguda (p.ej. debido a nefritis intersticial)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Aplicable solo a la forma IV</i> Reacción en el sitio de administración (dolor, enrojecimiento)	Astenia	Pirexia	Dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor torácico y en las extremidades)

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

^b Las reacciones mucocutáneas en ocasiones se pueden producir incluso tras la primera dosis.

*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: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

De acuerdo con los 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 levofloxacin son síntomas del sistema nervioso central 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 que se produjera una sobredosis se debe instituir tratamiento sintomático. Se debe realizar una monitorización ECG por la posibilidad de prolongación del intervalo QT. La hemodiálisis incluyendo diálisis peritoneal y CAPD no es efectiva para eliminar el levofloxacin del organismo. No existe ningún antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: quinolonas antibacterianas, fluoroquinolonas, código ATC: J01MA12

Levofloxacinó es un agente antibacteriano sintético de la clase de las fluoroquinolonas y es el enantiómero S (-) del fármaco racémico ofloxacinó.

Mecanismo de acción

Como agente antibacteriano tipo fluoroquinolona, levofloxacinó actúa sobre el complejo DNA-girasa y topoisomerasa IV.

Relación PK/PD

El grado de la actividad bactericida de levofloxacinó depende de la relación de la concentración máxima en suero (C_{max}) o del área bajo la curva (AUC) y de la concentración mínima inhibitoria (MIC).

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 la 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

Los puntos MIC recomendados por EUCAST para levofloxacinó, separando organismos sensibles de los que tienen sensibilidad intermedia y éstos últimos de los resistentes se presentan en la tabla a continuación para la evaluación de MIC (mg/l).

Puntos de corte de MIC clínicos de EUCAST para levofloxacinó (versión 10.0, 01-01-2020):

Patógeno	Susceptible	Resistente
<i>Enterobacteriales</i>	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp		
<i>S.aureus</i>	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Estafilococos coagulasa negativos</i>	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>S.pneumoniae</i> ¹	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> A,B,C,G	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>H.influenzae</i>	≤0,06 mg/l	>0,06 mg/l
<i>M.catarrhalis</i>	≤0,125 mg/l	>0,125 mg/l
<i>H.pylori</i>	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>A.sanguinicola</i> y <i>A.urinae</i> ¹ (únicamente infecciones del tracto urinario no complicadas))	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>K.kingae</i>	≤0,125 mg/l	≤0,125 mg/l

<i>Puntos de corte no relacionados con especies⁴</i>	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l
---	-----------------	------------

¹La sensibilidad puede deducirse de la sensibilidad a ciprofloxacino..

La prevalencia de resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas y se recomienda tener información local sobre la resistencia, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Cuando sea necesario se debe buscar consejo experto cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infección sea cuestionable.

Especies frecuentemente sensibles

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 anaerobias

Peptostreptococcus

Otras

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma hominis

Ureaplasma urealyticum

Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema

Bacterias aerobias gram-positivas

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus resistente a meticilina#

Coagulase negative Staphylococcus spp

Bacterias aerobias gram- negativas

Acinetobacter baumannii

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

Bacterias anaerobias
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 levofloxacin.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El levofloxacin administrado oralmente se absorbe rápidamente y casi totalmente obteniéndose concentraciones plasmáticas máximas en 1 h. 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 % del levofloxacin se une a proteínas séricas.

El volumen de distribución medio de levofloxacin es aproximadamente 100 l después de una dosis única y repetida de 500 mg, lo que indica una amplia distribución en los tejidos corporales.

Penetración dentro de los tejidos y los líquidos orgánicos

Se ha visto que levofloxacin penetra en la mucosa bronquial, fluido del revestimiento epitelial, macrófagos alveolares, tejido pulmonar, piel (líquido de la ampolla), tejido prostático y orina. Sin embargo, levofloxacin tiene una penetración pequeña en líquido cefalorraquídeo.

Metabolismo o Biotransformación

Levofloxacin se metaboliza en una cantidad muy pequeña, siendo los metabolitos desmetil-levofloxacin y levofloxacin N-óxido. Estos metabolitos suponen menos del 5% de la dosis excretada en orina. Levofloxacin es estereoquímicamente estable y no sufre inversión quiral.

Eliminación

Tras la administración oral e intravenosa de levofloxacin, se elimina relativamente despacio del plasma ($t_{1/2}$: 6 - 8 h). La excreción es principalmente renal (> 85 % de la dosis administrada).

El aclaramiento corporal total medio de levofloxacin después de una única dosis de 500 mg fue de 175+ 29,2 ml/m.

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

Linealidad/ No linealidad

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal influye sobre la farmacocinética de levofloxacin. Con la disminución de la función renal disminuyen también la eliminación y el aclaramiento, 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 hay diferencias significativas en la cinética del levofloxacin entre sujetos jóvenes y de edad avanzada, excepto las asociadas con 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 levofloxacin 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.

Levofloxacin 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.

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* (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 solo 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 de sodio
Hidróxido de sodio para ajuste de pH
Ácido clorhídrico para ajuste de pH
Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Levofloxacinó Kabi no debe mezclarse con heparina o soluciones alcalinas (ej. hidrógenocarbonato sódico).

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Solución para perfusión en su envase comercial:

Frascos Kabipac 50ml y 100ml: 3 años.

Bolsas freeflex® 50ml: 18 meses.

Bolsas freeflex® 100ml: 2 años.

Solución diluida:

No es necesaria su dilución antes de la administración.

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso para el producto diluido durante 3 horas a 25 °C.

Tras la primera apertura:

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente (en 3 horas). Si no se usa inmediatamente (en 3 horas), los tiempos y condiciones de uso antes de la administración son responsabilidad del usuario, a menos que la reconstitución/dilución se haya efectuada bajo condiciones controladas y validadas.

No es necesaria la protección de la luz durante la perfusión.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Frasco Kabipac:

Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No refrigerar o congelar.

Bolsas freeflex®:

No conservar a una temperatura superior a 25°C.

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

No refrigerar o congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

50 ml en un frasco de 100 ml: envase de polietileno de baja densidad (Kabipac) de 100 ml, cerrado con un tapón que contiene un disco de goma.

Tamaños de envase: 1, 10, 20 ó 25 frascos

50 ml en una bolsa de 100ml: bolsa de 100 ml de poliolefine con sistema Freeflex

Tamaño de envases: 10 ó 20 bolsas

100 ml en un frasco de 100 ml: envase de polietileno de baja densidad (Kabipac) de 100 ml, cerrado con un tapón que contiene un disco de goma.

Tamaños de envase: 1, 10, 20 ó 25 frascos

100 ml en una bolsa de 100ml: bolsa de 100 ml de poliolefine con sistema Freeflex

Tamaño de envases: 10 ó 20 bolsas

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Mezcla con otras soluciones para perfusión:

Levofloxacino Kabi es compatible con las siguientes soluciones para perfusión:

- Glucosa 50 mg/ml (5%).
- Glucosa-Ringer 25 mg/ml (2,5%).
- Cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).
- Solución de aminoácidos

Ver sección 6.2 para las incompatibilidades.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fresenius Kabi España, S.A.

Marina, 16-18

08005 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72160

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

04/10/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2023