

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levofloxacino Aurovitas 5 mg/ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cada vial de 50 ml de solución para perfusión contiene 250 mg de levofloxacino (como hemihidrato).

Cada vial de 100 ml de solución para perfusión contiene 500 mg de levofloxacino (como hemihidrato).

Excipiente con efecto conocido

50 ml de solución para perfusión contienen 7,7 mmol (177 mg) de sodio.

100 ml de solución para perfusión contienen 15,4 mmol (354 mg) de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente amarillo verdosa, sin partículas, con un pH de 4,2 a 5,5.

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):

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

Para las infecciones arriba mencionadas, levofloxacino sólo se debe utilizar cuando el uso de los agentes antibacterianos recomendados habitualmente para el tratamiento inicial de estas infecciones se considere inapropiado.

- 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)

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

4.2. Posología y forma de administración

Levofloxacin 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 patógeno causal. El tratamiento con levofloxacin intravenoso se puede completar con la presentación oral apropiada, de acuerdo con la ficha técnica de los comprimidos recubiertos con película y si se considera adecuado para cada paciente individual. Dada la bioequivalencia de las formas oral y parenteral, puede utilizarse la misma dosis.

Posología

Las dosis recomendadas para levofloxacin son las siguientes:

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

Indicación	Pauta posológica 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

Levofloxacin solución para perfusión está contraindicado en niños y adolescentes en desarrollo (ver sección 4.3).

Forma de administración

Levofloxacin 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 250 mg de levofloxacin solución para perfusión o de 60 minutos para 500 mg de levofloxacin solución para perfusión (ver sección 4.4).

Ver incompatibilidades en la sección 6.2 y compatibilidad con otras soluciones en la sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Levofloxacin solución para perfusión no se debe administrar:

- en pacientes con hipersensibilidad a levofloxacin 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 levofloxacin 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 levofloxacin 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).

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.

Riesgos de resistencia

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* – el microorganismo más comúnmente implicado en infecciones del tracto urinario – varía en la Unión Europea. Los prescriptores deben de 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 *in vitro* de *Bacillus anthracis* 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 levofloxacin solución para perfusión. Para ofloxacin se sabe que durante la perfusión se puede desarrollar taquicardia y un descenso temporal de la presión sanguínea. En casos raros, se puede producir un colapso circulatorio como consecuencia de una caída pronunciada de la presión sanguínea. Si se produce una caída evidente de la presión sanguínea durante la perfusión de levofloxacin (l-isómero de ofloxacin), la perfusión se debe detener inmediatamente.

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 levofloxacin 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 levofloxacin 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 levofloxacin (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 potencialmente mortal, 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 convulsiva

Las quinolonas pueden disminuir el umbral epiléptico y pueden desencadenar convulsiones. Levofloxacinó 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 debe suspender el tratamiento con levofloxacinó.

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 levofloxacinó en estos pacientes, se debe controlar la posible aparición de hemólisis.

Pacientes con insuficiencia renal

Dado que levofloxacinó se elimina principalmente por los riñones, en pacientes con insuficiencia renal se debe ajustar la dosis de levofloxacinó (ver sección 4.2).

Reacciones de hipersensibilidad

Levofloxacinó puede producir reacciones de hipersensibilidad graves y potencialmente mortales (p.ej., angioedema hasta shock anafiláctico), a veces después de 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, donde se tomarán las medidas de urgencia necesarias.

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 levofloxacinó, 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 levofloxacinó y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SJS, NET o DRESS con el uso de levofloxacinó, no se debe reiniciar el tratamiento con levofloxacinó 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 con más frecuencia 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 levofloxacinó 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, para prevenir la fotosensibilización.

Pacientes tratados con antagonistas de la Vitamina K

Debido al posible aumento en las pruebas de coagulación (PT/INR) y/o 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 deben controlar las pruebas de coagulación (ver sección 4.5).

Reacciones psicóticas

Se han notificado reacciones psicóticas en pacientes que reciben quinolonas, incluyendo 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 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 tomar las medidas apropiadas. Se recomienda precaución si levofloxacino se administra a pacientes psicóticos o a pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

Prolongación del intervalo QT

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

- síndrome de QT largo congénito.
- 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 a 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 con levofloxacino, principalmente en pacientes con enfermedades subyacentes graves, p.ej., sepsis (ver sección 4.8). Se debe advertir a los pacientes que suspendan el tratamiento y contacten con su médico si presentan signos y síntomas de enfermedad hepática, como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso a la palpación.

Exacerbación de la miastenia gravis

Las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin, tienen actividad bloqueadora neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis. Se ha asociado la aparición de reacciones adversas graves después de la comercialización, incluyendo muertes y la necesidad de soporte respiratorio, con el uso de fluoroquinolonas en pacientes con miastenia gravis. Levofloxacin 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 levofloxacin, 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 levofloxacin, 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.

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

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

Los estudios epidemiológicos informan de un mayor riesgo de aneurisma y diseción aórticos, especialmente en pacientes de edad avanzada, y de regurgitación de válvulas mitral y aórtica después de 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 sólo 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 con un diagnóstico de diseción o aneurisma aórticos previos o enfermedades de las válvulas cardíacas, o en presencia de otros factores de riesgo o trastornos que predispongan a:

- tanto para el aneurisma y diseción aórticos como para la regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (por ejemplo, trastornos del tejido conjuntivo como 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 diseción 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 cardiacas 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).

Contenido en sodio

Este medicamento contiene 7,7 mmol (177 mg) de sodio por dosis de 50 ml y 15,4 mmol (354 mg) de sodio por dosis de 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

Efecto de otros medicamentos sobre levofloxacin solución para perfusión

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 fenbufeno que cuando se administró levofloxacin solo.

Probenecid y cimetidina

Probenecid y cimetidina tuvieron 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 analizadas 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 solución para perfusión sobre otros medicamentos

Ciclosporina

La semivida de ciclosporina aumentó un 33% cuando se administró conjuntamente con levofloxacin.

Antagonistas de la vitamina K

Se han notificado incrementos en las pruebas de coagulación (PT/INR) y/o sangrado que pueden ser graves, en pacientes tratados con 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 efectos perjudiciales directos o indirectos respecto a la toxicidad reproductora (ver sección 5.3). Sin embargo, levofloxacin no se debe utilizar en mujeres embarazadas debido a la ausencia de datos en humanos y a los datos experimentales que sugieren un 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 en la leche materna. Levofloxacin no se debe utilizar en mujeres en periodo de lactancia debido a la ausencia de datos en humanos y a los datos experimentales que sugieren un 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

La influencia de levofloxacin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. 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 postcomercialización.

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

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

Tabla de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	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 <i>Candida</i> 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 4.4)	Hiperglucemia (ver sección 4.4)

Trastornos psiquiátricos*	Insomnio	Ansiedad Estado de confusión Nerviosismo	Reacciones psicóticas (con p.ej., alucinaciones, paranoia) Depresión Agitación Sueños anómalos 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), uveítis
Trastornos del oído y del laberinto*		Vértigo	Acúfenos	Pérdida de audición Deficiencia auditiva

Trastornos cardiacos**			Taquicardia Palpitaciones	Taquicardia ventricular que puede dar lugar a parada cardiaca 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 sólo a la forma IV: Flebitis</i>		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, 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 subyacentes graves (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) 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 creatinina en sangre	Insuficiencia renal aguda (p.ej., debido a nefritis intersticial)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	<i>Aplicable sólo 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.

Otras reacciones adversas que se han asociado 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 (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).

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.

4.9. Sobredosis

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

En la experiencia postcomercialización 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 instaurar 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 efectivas para eliminar el levofloxacino del organismo. No existe un antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Levofloxacino es un agente antibacteriano sintético de la familia de las fluoroquinolonas y es el enantiómero S (-) del principio activo racémico 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 relación de la concentración máxima en suero (C_{max}) 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 levofloxacin y otras fluoroquinolonas. Debido al mecanismo de acción, generalmente no hay resistencia cruzada entre levofloxacin y otras familias de agentes antibacterianos.

Puntos de corte

Los puntos de corte de CMI recomendados por EUCAST para levofloxacin, separando organismos sensibles de los organismos sensibles cuando se incrementa la exposición y estos de los organismos resistentes, se presentan en la siguiente tabla para las pruebas de CMI (mg/l).

Puntos de corte clínicos de CMI de EUCAST para levofloxacin (versión 10.0, 01-01-2020):

Patógeno	Sensible	Resistente
<i>Enterobacterales</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 aureus</i> Estafilococos coagulasa negativo	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp. ¹	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C y G	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,06 mg/l	>0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,125 mg/l	>0,125 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola</i> y <i>urinae</i> ²	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Aeromonas</i> spp.	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
Puntos de corte (no relacionados con especies)PK-PD	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
¹ Sólo infecciones del tracto urinario no complicadas.		
² La sensibilidad puede ser inferida de la sensibilidad a ciprofloxacino.		

La prevalencia de resistencias para las especies determinadas puede variar geográficamente y con el tiempo, y es preferible la información local sobre resistencias, sobre todo 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 es cuestionable.

<u>Especies frecuentemente sensibles</u>
<u>Aerobios Gram-positivos</u>
<i>Bacillus anthracis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
Estreptococos, grupos C y G
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Aerobios Gram-negativos</u>
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>

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

Anaerobios

Peptostreptococcus

Otros

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

Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema

Aerobios Gram-positivos

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus sensibles a meticilina[#]
Staphylococcus spp. coagulasa negativo

Aerobios Gram-negativos

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

Anaerobios

Bacteroides fragilis

Organismos intrínsecamente resistentes

Aerobios Gram-positivos

Enterococcus faecium

S. aureus resistente a meticilina es probable que presente co-resistencia a fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Levofloxacin se absorbe rápida y casi completamente, tras su administración oral, obteniéndose las concentraciones plasmáticas máximas en 1-2 horas. La biodisponibilidad absoluta es del 99-100%.

Los alimentos afectan poco a 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 levofloxacin se une a las 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 en tejidos y fluidos corporales

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.

Biotransformación

Levofloxacin se metaboliza muy poco, siendo sus metabolitos el desmetil-levofloxacin y el N-óxido de levofloxacin. Estos metabolitos suponen menos del 5% de la dosis y son eliminados por la orina. Levofloxacin es estereoquímicamente estable y no sufre inversión quiral.

Eliminación

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

El aclaramiento corporal total medio de levofloxacin después de una única dosis de 500 mg fue de $175 \pm 29,2$ ml/min.

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

Linealidad

Levofloxacin 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 levofloxacin. Con la disminución de la función renal, disminuyen la eliminación y aclaramiento renales, y aumenta la semivida de eliminación, según la siguiente tabla:

Farmacocinética en insuficiencia renal para una dosis única de 500 mg

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

Pacientes de edad avanzada

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

Diferencias por sexo

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad por dosis única, toxicidad a dosis repetidas, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el 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* (test de micronúcleos, 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 de sodio

Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

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

6.3. Periodo de validez

Sin abrir: 2 años

Periodo de validez tras su extracción del acondicionamiento exterior: 3 días (en condiciones de luz interior).

Periodo de validez tras la perforación del tapón de goma: uso inmediato (ver sección 6.6).

En uso:

Levofloxacino solución para perfusión es físicamente compatible y químicamente estable cuando se mezcla con los diluyentes indicados en la 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

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

Inspeccionar visualmente antes de su uso. Sólo se deben utilizar las soluciones transparentes sin partículas.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de 50 ml de vidrio tipo I transparente con tapón de goma de bromobutilo gris y cápsula de aluminio con un disco de polipropileno. Cada vial contiene 50 ml de solución.

Vial de 100 ml de vidrio tipo I transparente con tapón de goma de bromobutilo gris y cápsula de aluminio con un disco de polipropileno. Cada vial contiene 100 ml de solución.

Tamaños de envase:

50 ml: 1, 5 y 10 viales.

100 ml: 1, 5, 10 y 20 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Levofloxacino solución para perfusión se debe usar inmediatamente (en 3 horas) tras la perforación del tapón de goma para prevenir la contaminación microbiológica. Durante la perfusión no se precisa protección frente a la luz.

Este medicamento es para un solo uso.

La solución se debe inspeccionar visualmente antes de su uso. Sólo se debe utilizar si la solución es transparente, de color amarillo verdosa y sin partículas.

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 solución para perfusión es físicamente compatible y químicamente estable a temperatura ambiente controlada (es decir, 15-25°C) durante hasta 8 horas cuando se mezcla con las siguientes soluciones para perfusión en el intervalo de concentración de 0,5 mg/ml a 2 mg/ml.

- 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

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana, FRN 1914
Malta

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

82.917

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

Fecha de la primera autorización: 02/marzo/2018

Fecha de la última renovación: 23/febrero/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).