FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levofloxacino B. Braun 5 mg/ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Cada ml de Levofloxacino B. Braun 5 mg/ml solución para perfusión contiene levofloxacino hemihidrato equivalente a 5 mg de levofloxacino

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada envase de 100 ml contiene 500 mg de levofloxacino (como hemihidrato).
Cada envase de 50 ml contiene 250 mg de levofloxacino (como hemifidrato).

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 15,4 mmol (354 mg) de sodio por cada 100 ml de solución para perfusión, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.
Este medicamento contiene 7,7 mmol (177 mg) de sodio por cada 50 ml de solución para perfusión, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.
Es una solución amarillo-verdosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Levofloxacino B.Braun 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 B. Braun debería ser solo usado cuando se considera inapropiado el uso de agentes antibacterianos que son comúnmente recomendados para el tratamiento inicial de estas infecciones.

- Pielonefritis e infecciones complicadas del tracto urinario (ver sección 4.4).
- Prostatitis bacteriana crónica.
- Inhalación de Ántrax: como profilaxis post-exposición y como tratamiento (ver sección 4.4).

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

4.2 Posología y forma de administración

Levofloxacino B.Braun 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 por vía intravenosa con Levofloxacino B.Braun puede ser

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

completado con una adecuada presentación oral de acuerdo con la ficha técnica de los comprimidos recubiertos y según consideraciones adecuadas para cada paciente individual. Dada la bioequivalencia entre la presentación oral y la parenteral, puede usarse la misma dosis.

Posología

Las dosis recomendadas para Levofloxacino B.Braun son las siguientes:

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

Indicación	**Pauta posológica diaria** (según gravedad)	**Duración total del tratamiento**[1] (según gravedad)
Neumonía adquirida en la comunidad	500 mg una o dos veces al día	7-14 días
Pielonefritis	500 mg una vez al día	7-10 días
Infecciones complicadas del tracto urinario	500 mg una vez al día	7-14 días
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
Inhalación de Ántrax	500 mg una vez al día	8 semanas

[1] La duración del tratamiento incluye tratamiento por vía intravenosa y tratamiento por vía oral. El tiempo para pasar de tratamiento intravenoso a oral depende de la situación clínica pero normalmente es de 2 a 4 días.

Poblaciones especiales

Dosis en pacientes con alteración de la función renal *(aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min):*

	Pauta posológica		
	250 mg/24 h	**500 mg/24 h**	**500 mg/12 h**
Aclaramiento de creatinina	Dosis inicial: 250 mg	Dosis inicial: 500 mg	Dosis inicial: 500 mg
50-20 ml/min	Después: 125 mg/24 h	Después: 250 mg/24 h	Después: 250 mg/12 h
19-10 ml/min	Después: 125 mg/48 h	Después: 125 mg/24 h	Después: 125 mg/12 h
< 10 ml/min (incluyendo hemodiálisis y DPCA)[1]	Después: 125 mg/48 h	Después: 125 mg/24 h	Después: 125 mg/24 h

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

***Dosis en pacientes con alteración de la función hepática*:**
No es necesario ajustar la dosis, ya que el levofloxacino no se metaboliza principalmente en el hígado y se elimina fundamentalmente por vía renal.

***Dosis en ancianos*:**
No es necesario ajustar la dosis en ancianos, salvo en caso de alteración de la función renal (ver sección 4.4. “Tendinitis y ruptura del tendón” y “Prolongación del intervalo QT”).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

***Población pediátrica*:**
Levofloxacino está contraindicado en niños y adolescentes en crecimiento (ver sección 4.3)

Forma de administración

Levofloxacino B. Braun 5 mg/ml solución para perfusión está indicado solo para perfusión intravenosa lenta; administrado una o dos veces al día. El tiempo de perfusión debe ser cómo mínimo 30 minutos para 250 mg o 60 minutos para 500mg.
Para incompatibilidades ver sección 6.2 y para compatibilidades con otras soluciones para perfusión ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Levofloxacino B.Braun solución para perfusión no deberá administrarse:

- a pacientes con hipersensibilidad a levofloxacino o cualquier otra quinolona o a cualquiera de sus excipientes,
- a pacientes con epilepsia,
- a pacientes con antecedentes de trastornos tendinosos relacionados con la administración de fluoroquinolonas,
- a niños o adolescentes en desarrollo (hasta la edad de 18 años),
- durante el embarazo,
- a las mujeres en periodo de lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es muy probable que *S. aureus* resistente a meticilina posea una resistencia a las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino. En consecuencia, levofloxacino no está recomendado para el tratamiento de infecciones que se sabe o sospecha que son debidas a la MRSA, a menos que las pruebas de laboratorio hayan confirmado la susceptibilidad del organismo a levofloxacino (debería ser solo usado cuando se considera inapropiado el uso de agentes antibacterianos que son comúnmente recomendados para el tratamiento inicial de estas infecciones causadas por MRSA).

La resistencia de *E.Coli* a las fluoroquinolonas – el microorganismo más común en las infecciones del tracto urinario – varía a lo largo de la Unión Europea. Se recomienda a los médicos prescriptores que consideren la prevalencia local de resistencia de *E. Coli* a las fluoroquinolonas.

Inhalación de Ántrax: El uso en humanos está basado en la sensibilidad in vitro de *Bacillus anthracis* y en datos experimentales en animales junto con limitados datos en humanos. Los médicos deberían referirse a los documentos nacionales y/o internacionales consensuados en relación al tratamiento del Ántrax.

Tiempo de perfusión
Debe respetarse el tiempo de perfusión recomendado de cómo mínimo 30 minutos para 250 mg o 60 minutos para 500mg de Levofloxacino B. Braun 5 mg/ml solución para perfusión. Es conocido para ofloxacino que durante la perfusión puede desarrollarse 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 la presión sanguínea durante la perfusión con levofloxacino (l-isómero de ofloxacino), la perfusión debe detenerse inmediatamente.

Contenido en sodio

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Este medicamento contiene 7,7 mmol (177 mg) de sodio por dosis de 50 ml y 15,4 mmol (354 mg) por dosis de 100 ml. Esto deberá tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Tendinitis y rotura de los tendones
Raramente puede aparecer tendinitis. Frecuentemente afecta al tendón de Aquiles, pudiendo llegar a producirse rotura del tendón. El riesgo de tendinitis y de rotura del tendón, a veces bilateral, puede ocurrir a las 48 horas después de haberse iniciado el tratamiento y reportarse hasta varios meses después de la discontinuación del tratamiento. El riesgo de tendinitis y de ruptura del tendón es mayor en pacientes mayores de 60 años, en pacientes que reciben dosis diarias de 1000 mg y en pacientes que están en tratamiento con corticosteroides. La dosis diaria en ancianos debe ser ajustada en base al aclaramiento renal de creatinina (ver sección 4.2). Debido a esto, estos pacientes deberán ser estrechamente monitorizados si se les prescribe levofloxacino. Se debe advertir a todos los pacientes que en caso de sentir dolor en los tendones deberán consultar inmediatamente con su médico. En caso de sospecha de tendinitis, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con levofloxacino e iniciarse el tratamiento apropiado en el tendón afectado (p. ej., inmovilización) (ver secciones 4.3 y 4.8).

Enfermedad asociada a Clostridium difficile
La aparición de diarrea durante o tras el tratamiento con levofloxacino, en especial si es grave, persistente y/o sanguinolenta (incluyendo varias semanas después del tratamiento), podría ser síntoma de enfermedad asociada a *Clostridium difficile (CDAD).* CDAD puede variar en gravedad desde leve hasta amenazar la vida, siendo su forma más grave la colitis pseudomembranosa (ver sección 4.8). Es importante considerar este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea severa durante o después del tratamiento de levofloxacino. En caso de sospecha de CDAD, deberá suspenderse inmediatamente la administración de levofloxacino y los pacientes deberán tratarse inmediatamente con tratamiento específico. En esta situación clínica se encuentran contraindicados los productos que inhiben el peristaltismo.

Pacientes con predisposición a la presentación de convulsiones
Las quinolonas pueden disminuir el umbral convulsivo y causar convulsiones. Levofloxacino está contraindicado en pacientes con antecedentes de epilepsia (ver sección 4.3) y, al igual que con otras quinolonas, deberá utilizarse con extrema precaución en los pacientes predispuestos a presentar convulsiones o en tratamiento concomitante con fármacos que disminuyen el umbral convulsivo, como la teofilina (ver sección 4.5). En el caso de crisis convulsivas deberá suspenderse el tratamiento con levofloxacino.

Pacientes con deficiencia en la G-6-fosfato deshidrogenada
Los pacientes con defectos latentes o manifiestos en la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenada pueden tener una mayor tendencia a presentar reacciones hemolíticas cuando son tratados con agentes antibacterianos quinolónicos. Por tanto, si levofloxacino debe ser usado en estos pacientes, la posible aparición de hemodiálisis tiene que ser monitorizado.

Pacientes con alteración renal
La dosis de Levofloxacino B.Braun deberá ajustarse en pacientes con alteración renal, dado que levofloxacino se elimina fundamentalmente por vía renal (ver sección 4.2).

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

Graves reacciones ampollosas
Se han reportado casos graves de reacciones cutáneas ampollosas tales como síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica con levofloxacino (ver sección 4.8). En caso de que se produzcan reacciones de la piel y/o de las mucosas, los pacientes deben ponerse en contacto con su médico inmediatamente antes de continuar con el tratamiento

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Disglucemia
Como ocurre con todas las quinolonas, se han descrito alteraciones de la glucosa en sangre, incluyendo hipoglucemias e hiperglicemias, normalmente en pacientes que reciben tratamiento concomitante con agentes hipoglucemiantes orales (p.ej. glibenclamida) o con insulina. Se han descrito casos de coma hipoglicémico. En pacientes diabéticos, se recomienda un estrecho seguimiento de la glucosa en sangre (ver sección 4.8).

Prevención de la fotosensibilización
Se ha descrito 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, solarium), durante el tratamiento y hasta 48 horas después de la discontinuación del tratamiento 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), se deberán controlar las pruebas de la coagulación cuando estos fármacos se administren concomitantemente (ver sección 4.5).

Reacciones psicóticas
Se han descrito reacciones psicóticas en pacientes que reciben quinolonas, incluido levofloxacino. En casos aislados, a veces después de una dosis única de levofloxacino, han derivado en pensamientos suicidas y comportamiento autolesivo (ver sección 4.8.). Si el paciente desarrollara estas reacciones, debe interrumpirse el tratamiento con levofloxacino y se deben tomar las medidas apropiadas. Se recomienda precaución si levofloxacino es administrado a pacientes psicóticos o en pacientes con historial de enfermedad psiquiátrica.

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

- Síndrome congénito de intervalo QT largo
- Uso concomitante de fármacos de los que se conoce su capacidad de prolongar el intervalo QT (por ejemplo antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos y antipsicóticos).
- Desequilibrio electrolítico no corregido (por ejemplo hipopotasemia, hipomagnesemia).
- Enfermedad cardíaca (por ejemplo insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, bradicardia)

Los pacientes ancianos y las mujeres pueden ser más sensibles a la medicación que prolonga el intervalo QT. Por tanto, deberán extremarse las precauciones cuando se administre fluoroquinolonas, incluido levfloxacino en estas poblaciones. (Ver sección 4.2 Dosis en ancianos, sección 4.5, sección 4.8 y sección 4.9).

Neuropatía periférica
Se han descrito casos de neuropatía periférica sensorial o sensitivomotora en pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas, incluido levofloxacino, que pueden presentarse poco tiempo después de inicio del tratamiento (ver sección 4.8). Se deberá interrumpir el tratamiento con levofloxacino si el paciente presenta síntomas de neuropatía para prevenir la aparición de un estado irreversible.

Alteraciones hepatobiliares
Se han descrito casos de necrosis hepática con fallo hepático amenazante para la vida en pacientes que reciben levofloxacino, principalmente en pacientes con enfermedades de base graves, p.e. sepsis (ver sección 4.8). Se debe avisar a los pacientes para que suspendan el tratamiento y contactar con su médico si presentan signos y síntomas de enfermedad hepática, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen sensible.

Exacerbación de miastenia gravis

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino, tienen actividad bloqueante neuromuscular y pueden agravar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis. Posteriores a la comercialización, reacciones adversas graves, incluidas la muerte y la necesidad de asistencia respiratoria, se han asociado con el uso de fluoroquinolonas en pacientes con miastenia gravis. Levofloxacino no está recomendado en pacientes con un diagnóstico conocido de miastenia gravis.

Sobreinfección
El uso de levofloxacino, especialmente si es un tratamiento prolongado, puede causar la proliferación de organismos no sensibles. Si se produce una sobreinfección durante el tratamiento conviene tomar las medidas oportunas.

Interferencias con pruebas de laboratorio
En pacientes tratados con levofloxacino, la determinación de opiáceos en orina puede dar resultados falsos positivos. Se deberá confirmar el resultado positivo a opiáceos por algún otro método más específico.

Levofloxacino puede inhibir el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* y, por tanto, pueden dar resultados falsos negativos en el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis.
Advertencias sobre excipientes:
Levofloxacino B.Braun 5mg/ml solución para perfusión contiene 354 mg (15,4 mmol) de sodio por 100 ml. Esto deberá tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos en Levofloxacino B. Braun

Teofilina, fenbufén o fármacos antiinflamatorios no esteroideos similares
En un ensayo clínico no se hallaron interacciones farmacocinéticas entre levofloxacino y teofilina. Sin embargo, puede producirse una marcada disminución del umbral convulsivo en la administración concomitante de quinolonas con teofilina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, u otros agentes que disminuyen dicho umbral. Las concentraciones de levofloxacino fueron aproximadamente un 13% más elevadas en presencia de fenbufén que cuando se administró sólo levofloxacino.

Probenecid y cimetidina
Probenecid y cimetidina tienen un efecto estadísticamente significativo en la eliminación de levofloxacino. El aclaramiento renal de levofloxacino se vio reducido por cimetidina (24%) y probenecid (34%). Esto se debe a que ambas sustancias pueden bloquear la secreción tubular renal de levofloxacino. De todas maneras, en las dosis utilizadas en el estudio, las diferencias estadísticamente significativas observadas en la farmacocinética probablemente no tienen relevancia clínica. Se debe tener precaución al administrar levofloxacino conjuntamente con fármacos que afectan la secreción tubular renal como probenecid y cimetidina, especialmente en pacientes con alteración de la función renal.

Otra información relevante
Estudios de farmacología clínica han demostrado que la farmacocinética de levofloxacino no se ve afectada en ningún grado clínicamente relevante cuando se administraba levofloxacino junto con los siguientes fármacos: carbonato cálcico, digoxina, glibenclamida, ranitidina.

Efecto de Levofloxacino B.Braun sobre otros medicamentos

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Antagonistas de la vitamina K
Se han notificado incrementos en las pruebas de la coagulación (PT/INR) y/o de la hemorragia que pueden ser graves, en pacientes tratados con levofloxacino en combinación con un antagonista de la vitamina K (p.ej., warfarina). Por lo tanto las pruebas de la coagulación deberían controlarse en aquellos pacientes que estén en tratamiento con antagonistas de la
vitamina K (ver sección 4.4.).

Fármacos con capacidad de prolongar el intervalo QT
Levofloxacino, así como otras fluoroquinolonas, deben usarse con precaución en pacientes que estén tomando otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT (por ejemplo antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos y antipsicóticos) (ver sección 4.4 Prolongación del intervalo QT).

Otra información relevante
En un estudio farmacocinético de interacción, levofloxacino no afectó la farmacocinética de teofilina (el cual es un sustrato de prueba de CYP1A2), indicando que levofloxacino no es un inhibidor CYP1A2.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de levofloxacino en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). De todas maneras, dada la ausencia de datos en humanos, levofloxacino no deberá utilizarse en la mujer embarazada, debido al riesgo experimental de lesión de los cartílagos que soportan peso en el organismo en desarrollo observado con las fluoroquinolonas (ver sección 4.3 y 5.3).

Lactancia

Levofloxacino está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia. No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de levofloxacino en la leche materna. Dada la ausencia de datos en humanos y debido al riesgo experimental de lesión de los cartílagos que soportan peso en el organismo en desarrollo observado con las fluoroquinolonas, levofloxacino no deberá utilizarse en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.3 y 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunas reacciones adversas (p.ej., mareo/vértigo, somnolencia, alteraciones visuales) podrían disminuir 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 (por ejemplo, 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 reacciones adversas están descritas según la siguiente clasificación: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1000, ≤1/100), raras (≥1/10000, ≤1/1000), muy raras (≤1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación órgano sistémica	Frecuentes (≥1/100 to <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000, ≤1/100)	Raras (≥1/10000, ≤1/1000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Infecciones fúngicas (incluyendo infección por Cándida) y proliferación de otros microorganismos resistentes		
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 del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	Hipoglucemia, particularmente en pacientes diabéticos (ver sección 4.4)	Hiperoglucemia Coma hipoglucémico (ver sección 4.4)
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad Estado confusiónNerviosismo	Reacciones psicóticas (con por ejemplo alucinación, paranoia) Depresión Agitación Sueños extraños Pesadillas	Reacciones psicóticas con comportamiento autolesivo, incluyendo ideas suicidas o intentos de suicidio (ver sección 4.4)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación órgano sistémica	Frecuentes (≥1/100 to <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000, ≤1/100)	Raras (≥1/10000, ≤1/1000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea	Somnolencia Temblor Disgeusia	Convulsiones, (ver sección 4.3.y 4.4) Parestesia	Neuropatía periférica sensorial (ver sección 4.4) Neuropatía periférica sensitivomotora (ver sección 4.4) Parosmia incluyendo anosmia Discinesia Alteraciones extrapiramidales Ageusia Síncope Hiperteensión benigna intracraneal
Trastornos oculares			Alteraciones visuales tales como visión borrosa (ver sección 4.4)	Pérdida transitoria de visión (ver sección 4.4)
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Tinnitus	Pérdida de audición Problemas de audición
Trastornos cardíacos			Taquicardia Palpitación	Taquicardia ventricular que puede dar lugar a paro cardíaco Arritmia ventricular y Torsade de Pointes (predominantemente en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT) Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ver sección 4.4 y 4.9)
Trastornos vasculares	Aplica solo a la presentación i.v.: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 raras, puede ser indicativa de enterocolitis, incluida colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4). Pancreatitis

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación órgano sistémica	Frecuentes (≥1/100 to <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000, ≤1/100)	Raras (≥1/10000, ≤1/1000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos hepatobiliares	Aumento de enzimas hepáticas (ALT/AST, fosfatasa alcalina, GGT)	Aumento de bilirrubina en sangre		Ictericia y daño hepático severo, incluyendo casos con insuficiencia hepática aguda, principalmente en pacientes con enfermedades graves subyacentes (ver sección 4.4). Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo [b]		Rash Prurito Urticaria Hiperhidrosis		Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Reacción de fotosensibilidad (ver sección 4.4) Edema angioneurótico, Vasculitis Leucocitocñastica Estomatitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Mialgia	Trastornos tendinosos (ver sección 4.3.y 4.4) incluyendo tendintis (p.e. tendón de Aquiles) Debilidad muscular, que puede ser especialmente importante en pacientes con miastenia gravis (ver sección 4.4)	Rabdomiolisis. Rotura de tendón (p.e. tendón de Aquiles) (ver sección 4.3 y 4.4) Rotura de ligamento Rotura de músculo Artritis
Trastornos renales y urinarios		Aumento de la creatinina en sangre	Insuficiencia renal aguda (p.e. debido a nefritis intersticial)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Aplica solo a la presentación i.v.:Reacción en el lugar de la perfusión. (dolor, enrojecimiento)	Astenia	Pirexia	Dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor torácico y extremidades)

[a] Las reacciones anafilácticas/anafilactoides en ocasiones pueden producirse incluso tras la primera dosis

[b] Algunas veces pueden tener lugar reacciones mucocutáneas tras la primera dosis.

Otras reacciones adversas que han sido asociadas con la administración de fluoroquinolonas incluyen:

- crisis de porfiria en pacientes con porfiria.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.9 Sobredosis

De acuerdo con los estudios de toxicidad en animales, los signos más importantes que cabe esperar tras una sobredosis aguda de levofloxacino son alteraciones del sistema nervioso central, tales como confusión, mareo, alteración de la consciencia, ataques convulsivos y alargamiento del intervalo QT.

Se ha observado en la experiencia post-comercialización efectos sobre el SNC, incluyendo estado de confusión, convulsiones, alucinaciones y temblor.

En caso de que se produjera una sobredosis importante, deberá instituirse tratamiento sintomático. Debería llevarse a cabo monitorización del ECG, debido a la posibilidad de prolongación del intervalo QT. La hemodiálisis, incluyendo diálisis peritoneal y DPCA no son efectivas para eliminar el levofloxacino. No existe un antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos del grupo de las quinolonas, fluoroquinolonas

Código ATC: J01MA12

Levofloxacino es un agente antibacteriano sintético de la familia de las fluoroquinolonas y es el enantiómero S (-) de la sustancia 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 del ratio de la concentración máxima en suero (Cmax) o el área bajo la curva (AUC) y la mínima concentración inhibitoria (MCI).

Mecanismo de resistencia
La resistencia a levofloxacino se adquiere a través de un proceso gradual por mutaciones en los lugares diana de ambas topoisomerasas II, de la ADN girasa y de la topoisomerasa IV. Otros mecanismos de resistencia, tales como alteraciones de la permeabilidad (común en *Pseudomonas aeruginosa*) y mecanismos de eflujo también pueden afectar la sensibilidad a levofloxacino.
Se puede dar resistencia cruzada entre levofloxacino y otras fluoroquinolonas.

Debido a su mecanismo de acción, generalmente no hay resistencia cruzada entre levofloxacino y otras familias de agentes antibacterianos.

Puntos de corte

Los puntos de corte CMI para levofloxacino recomendados por EUCAST, diferenciando organismos sensibles de organismos de sensibilidad intermedia y organismos de sensibilidad intermedia de organismos resistentes, se muestran en la siguiente tabla para la determinación de CMI (mg/l).

Puntos de corte CMI propuestos por EUCAST para levofloxacino (versión 2.0, 2012-01-01):

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Patógenos	Sensibles	Resistentes
Enterobacteriacae	≤1 mg/l	>2 mg/l
Pseudomonas spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
Acinetobacter spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
Staphylococcus spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
S. pneumoniae [1]	≤2 mg/l	>2 mg/l
Streptococcus A, B, C, G	≤1 mg/l	>2 mg/l
H. influenzae [2, 3]	≤1 mg/l	>1 mg/l
M. catarrhalis [3]	≤1 mg/l	>1 mg/l
Non-species related breakpoints [4]	≤1 mg/l	>2 mg/l

[1]. Los puntos de corte están relacionados con la terapia de altas dosis.
[2]. Puede darse resistencia de bajo nivel a fluoroquinolonas (ciprofloxacino CIMs de 0,12-0,5 mg/l) pero no hay evidencia de que esta resistencia sea de importancia clínica en infecciones del tracto respiratorio con *H. influenzae*.
[3]. Las cepas con valores de CMI por encima de los puntos de corte son muy raras o no se han observado. Los ensayos de identificación y sensibilidad antimicrobiológica sobre cualquier aislado deben repetirse y, en el caso de confirmarse el resultado, el aislado debe enviarse a un laboratorio de referencia. Los aislados deben tenerse como resistentes hasta no disponer de una evidencia respecto a la respuesta clínica con CMI por encima de los puntos de corte actuales.
[4]. Los puntos de corte aplican solo a dosis orales de 500 mg x 1 a 500 mg x 2 y a dosis intravenosas 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 debería 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.

Especies frecuentemente sensibles

Bacterias aeróbicas Gram-positivas:
Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus methicillin-susceptible
Staphylococcus saprophyticus
Streptococci, group C and G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Bacterias aeróbicas Gram -negativas
Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae
Haemophilus para-influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Bacterias anaeróbicas
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

Bacterias aeróbicas Gram-positivas
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus meticilin-resistante[#]
Coagulasa negativa Staphylococcus spp

Bacterias aeróbicas 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

Organismos resistentes inherentemente
Aerobic Gram-positive bacteria
Enterococcus faecium

[#] Hay una proporción muy alta de corresistencia a las fluoroquinolonas en los casos de S. aureus resistentes a meticilina.

Otra información
Las infecciones nosocomiales debidas a *P. aeruginosa* pueden requerir tratamiento combinado.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 hora. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 100%.
Los alimentos afectan poco a la absorción de levofloxacino.
Las condiciones de estado estacionario se alcanzan dentro de las 48 horas después de una pauta de dosificación de 500 mg una vez o dos veces al día.

Distribución:
Aproximadamente el 30-40% de levofloxacino se une a las proteínas séricas.
El volumen medio de distribución de levofloxacino es de aproximadamente 100 l después de única y repetida dosis de 500 mg, lo que indica una amplia distribución en los tejidos corporales.

Penetración en tejidos y líquidos orgánicos:
Se ha demostrado que levofloxacino penetra en la mucosa bronquial, en el fluido del revestimiento epitelial, en los macrófagos alveolares, en el tejido pulmonar, en la piel (líquido de vesículas cutáneas), en el tejido prostático y en la orina. Sin embargo, levofloxacino tiene una baja penetración en el líquido cerebro espinal.

Metabolismo:
Levofloxacino se metaboliza muy poco, siendo sus metabolitos el desmetil-levofloxacino y el N-óxido de levofloxacino. Estos metabolitos suponen menos del 5% de la dosis eliminada 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 valor promedio de aclaramiento total aparente de levofloxacino después de una dosis única de 500 mg es de 175 + / 29.2 ml / min.

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

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

Pacientes con insuficiencia renal
La insuficiencia renal influye sobre la farmacocinética de levofloxacino. Con la disminución de la función renal, disminuyen la eliminación y aclaramiento renales, y aumentan las semividas de eliminación, según la siguiente tabla:

Cl_{cr} (ml/min)	< 20	20-40	50-80
Cl_R (ml/min)	13	26	57

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

$t_{1/2}$ (h)	35	27	9

Pacientes ancianos:
No existen diferencias significativas en la cinética de levofloxacino entre los sujetos jóvenes y ancianos, 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 levofloxacino entre los dos sexos. La significación clínica de estas diferencias parece poco relevante.

Absorción

Distribución

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis única, toxicidad de dosis repetidas, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Levofloxacino no afectó la fertilidad ni la capacidad 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.

Levofloxacino no indujo mutaciones genéticas 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 levofloxacino tiene actividad fototóxica sólo a dosis muy elevadas. Levofloxacino no mostró ningún potencial genotóxico en un ensayo de fotomutagenicidad y redujo el desarrollo de tumores en un estudio de fotocarcinogénesis.

Al igual que con otras fluoroquinolonas, levofloxacino mostró efectos sobre los cartílagos (vesículas y cavidades) en la rata y el perro. Estos hallazgos fueron más marcados en los animales jóvenes.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Ácido cítrico

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Hidróxido de sodio
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Levofloxacino B.Braun 5 mg/ml solución para perfusión no debe mezclarse con heparina o soluciones alcalinas (por ejemplo, bicarbonato sódico).

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

6.3 Periodo de validez

Periodo de validez en su envase comercial (sin abrir): **2 años**
Periodo de validez tras su extracción del acondicionamiento exterior: **3 días** (bajo condiciones de luz interior). Se ha demostrado la fotosensibilidad del medicamento.
Periodo de validez tras la perforación del tapón de goma: **uso inmediato** (ver sección 6.6).
Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 8 horas a 25 ºC con las soluciones proporcionadas en la sección 6.6.
Desde el punto de vista microbiológico, la solución para perfusión debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones en uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz (ver sección 6.3).

Revise la botella antes de usarla. Sólo debe usarse si la solución es transparente y sin partículas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Levofloxacino B.Braun 5 mg/ml solución para perfusión se presenta en envases de polietileno de baja densidad de 50 y 100 ml.
Tamaño de envase:
20 envases de 100 ml
20 envases de 50 ml

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Levofloxacino B.Braun 5 mg/ml solución para perfusión debe utilizarse inmediatamente (en el plazo de 3 horas) tras la perforación de su tapón de goma, a fin de impedir una eventual contaminación bacteriana. Durante la perfusión no se precisa protección frente a la luz.

Mezcla con otras soluciones para perfusión:
Levofloxacino B.Braun 5 mg/ml solución para perfusión es compatible con las siguientes soluciones para perfusión:

- Solución de cloruro sódico al 0,9%.
- Solución de Glucosa al 5%.
- Solución de cloruro sódico al 0,9% en glucosa 0,5%

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Solución Ringer
- Solución Hartmann

Para las incompatibilidades, ver sección 6.2.

Revise la botella antes de usarla. Sólo debe usarse si la solución es transparente, de color amarillo verdoso y prácticamente sin partículas.

Este medicamento es para un solo uso. Una vez abierto el envase desechar el contenido remanente no utilizado de la solución.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

B. Braun Medical, S.A.
Carretera de Terrassa, 121
08191-Rubí (Barcelona)
Teléfono: 93 582 95 80
Fax: 93 582 95 80

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71.804

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

14/Enero/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2012

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios