

FOLLETO DE INFORMACIÒN AL PROFESIONAL
LEVOFLOXACINO SOLUCIÒN INYECTABLE PARA PERFUSIÒN 500 mg/100 mL

FOLLETO DE INFORMACIÒN AL PROFESIONAL
LEVOFLOXACINO SOLUCIÒN INYECTABLE PARA PERFUSIÒN 500 mg/ 100mL

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

LEVOFLOXACINO SOLUCIÒN INYECTABLE PARA PERFUSIÒN 500 mg/ 100mL

2. COMPOSICIÒN

Cada 100 mL de soluciòn **inyectable** para infusiòn contiene:

500 mg de Levofloxacinò como Levofloxacinò hemihidrato

Excipientes:

15,8 mmol (363 mg) de sodio.

Para la lista completa de los excipientes, ver secciòn 6.1 LISTADO DE EXCIPIENTES

3. FORMA FARMACÈUTICA

Soluciòn para perfusiòn

Soluciòn isotònica transparente de color amarillo-verdoso pH 4.3-5.3 y osmolaridad entre 282 – 322 mOsm / litro.

4. DATOS CLINICOS**4.1. Indicaciones terapèuticas**

Levofloxacinò està indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones **bacterianas** en adultos:

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

Para las infecciones anteriormente mencionadas, Levofloxacinò debiera usarse solo cuando se considera inapropiado el uso de otros agentes antibacterianos de uso frecuente como terapia inicial para el tratamiento de estas infecciones.

- **Infecciones del tracto urinario:** Pielonefritis e infecciones complicadas de tracto urinario.
- Prostatitis bacteriana crónica.
- **Exacerbaciòn aguda de bronquitis crónica***
- **Sinusitis aguda***
- ~~Inhalaciòn de Àntrax: profilaxis post-exposiciòn y tratamiento curativo.~~

*** Para administraciòn oral**

Se deben considerar las guías locales para el uso apropiado de antibióticos

4.2. Posología y método de administraciòn

Levofloxacinò debe ser administrado mediante infusiòn intravenosa lenta una o dos veces al día. La dosis depende del tipo y severidad de la infecciòn y de la supuesta sensibilidad del patògeno

Posología

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**LEVOFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN 500 mg/100 mL**

Se recomienda los siguientes esquemas de dosificación:

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

Indicación	Dosis diaria (según severidad)	Duración total del tratamiento ¹ (según severidad)
Neumonía adquirida en la comunidad	500 mg una o dos veces al día 750 mg una vez al día	7-14 días 5 días
Neumonía nosocomial	750 mg una vez al día	10-14 días
Pielonefritis	500 mg una vez al día	7-10 días
Infecciones complicadas del tracto urinario y pielonefritis	500 250 mg una vez al día*	7- 10 14 días
Prostatitis bacteriana crónica	500 mg una vez al día	28 días
Infecciones complicadas de la piel y los 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 el tratamiento intravenoso mas el tratamiento oral. El momento para el cambio desde la infusión intravenosa al tratamiento oral depende de la situación clínica pero normalmente ocurre 2 a 4 días después del inicio del tratamiento intravenoso.

***Aumentar la dosis en caso de infecciones graves**

**** Para administración oral**

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal (clearance de creatinina ≤ 50 mL/ min

	Régimen de dosificación		
	250 mg/ 24 h	500 mg/ 24 h	500 mg/ 12 h
Clearance de creatinina	Primera dosis: 250 mg	Primera dosis: 500 mg	Primera dosis: 500 mg
50 mg- 20 mL/ min	Luego: 125 mg/ 24 h	Luego: 250 mg/ 24 h	Luego: 250 mg/ 12 h
19 mg- 10 mL/ min	Luego: 125 mg/ 48 h	Luego: 125 mg/ 24 h	Luego: 125 mg/ 12 h
< 10 mL/ min (incluyendo hemodiálisis y CAPD) ¹	Luego: 125 mg/ 48 h	Luego: 125 mg/ 24 h	Luego: 125 mg/ 12 h

¹No se requieren dosis adicionales luego de la hemodiálisis o diálisis ambulatoria continua peritoneal (CAPD).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis, ya que levofloxacinó no es metabolizado en ningún grado relevante por el hígado y es mayormente excretado vía renal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVOFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN 500 mg/100 mL

Población geriátrica

No se requiere ajuste de dosis en la población geriátrica, a menos que se encuentra alterada la función renal

Población pediátrica

Levofloxacinó está contraindicado en niños y adolescentes (ver CONTRAINDICACIONES)

Método de administración

Levofloxacinó se debe administrar solo por vía intravenosa lente, una o dos veces al día. El tiempo de infusión debe ser al menos de 30 minutos para 250 mg o 60 minutos para 500 mg (ver sección 6.2 INCOMPATIBILIDADES)

4.3. Contraindicaciones

Levofloxacinó está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad a levofloxacinó o a cualquier otro componente presente en la formulación (ver sección 6.1 LISTADO DE EXCIPIENTES)
- Paciente con epilepsia
- Pacientes con antecedentes de trastornos al tendón relacionados con la administración de fluoroquinolonas
- En niños y adolescentes
- Durante el embarazo
- Durante la lactancia

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

Es muy probable que las bacterias *S. Aureus* resistentes a la metilina (MRSA) posean resistencia cruzada con las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacinó. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con levofloxacinó cuando se sospecha de infección por MRSA a menos que los resultados de laboratorio confirmen que el organismo es susceptible a levofloxacinó (y los antibióticos comúnmente recomendados para el tratamiento de las infecciones causadas MRSA son considerados inapropiados).

Resistencia a las fluoroquinolonas de *E. Coli*- es el patógenos más común involucrado en las infecciones del tracto urinario. Los médicos deber tener en cuenta la prevalencia local de la resistencia a las fluoroquinolonas de *E. Coli*.

~~Inhalación con ántrax: el uso en humanos está basado en test de susceptibilidad in vitro de *Bacillus anthracis* y en datos experimentales en animales junto con la limitada data en humanos.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**LEVOFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN 500 mg/100 mL****Tiempo de infusión****Levofloxacin solució inyectable para perfusió solo debe ser administrada por perfusió IV**

lenta. El tiempo recomendado de infusión es de al menos 30 minutos para dosis de 250 mg o 60 minutos para dosis de 500 mg **y 90 minutos para dosis de 750 mg.** Se sabe que durante la infusión de ofloxacin se puede desarrollar taquicardia y disminució temporal de la presión arterial. En casos raros, como consecuencia de una caída profunda de la presión arterial, puede producirse un colapso circulatorio. Se debe suspender inmediatamente la administració de levofloxacin en caso de presentarse una caída notable de la presión arterial (*l*-isómero de ofloxacin).

Contenido de sodio

Este medicamento contiene 15.8 mmol de sodio (365 mg) por cada 100 mL se debe tener en consideració en pacientes que se encuentran con dieta baja en sodio.

Tendinitis y ruptura del tendón

La tendinitis puede ocurrir en raras ocasiones. Con mayor frecuencia afecta el tendón de Aquiles y puede provocar la rotura del tendón. La tendinitis y la rotura del tendón, a veces bilateral, pueden ocurrir dentro de las 48 horas posteriores al inicio del tratamiento con levofloxacin, y se han notificado hasta varios meses después de la interrupció del tratamiento. El riesgo de tendinitis y rotura de tendones aumenta en pacientes mayores de 60 años, pacientes hospitalizados que reciben dosis diarias de 1000 mg y pacientes que utilizan corticosteroides. La dosis diaria debe ajustarse en pacientes de edad avanzada en funció del aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2 POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN). Por tanto, es necesaria una estrecha monitorizació a estos pacientes si se les prescribe levofloxacin. Todos los pacientes deben consultar a su médico si experimentan síntomas de tendinitis.

Si se sospecha tendinitis, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con levofloxacin y se debe iniciar el tratamiento adecuado (p. Ej., Inmovilizació) para el tendón afectado (ver sección 4.3 CONTRAINDICACIONES y 4.8 EFECTOS ADVERSOS).

Enfermedad asociada a *Clostridium difficile*

La diarrea, especialmente si es grave, persistente y/o sanguinolenta, durante o después del tratamiento con levofloxacin (incluidas varias semanas después del tratamiento), puede ser un síntoma de la enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (CDAD). La CDAD puede variar en gravedad de leve a potencialmente mortal, la colitis pseudomembranosa es la forma más grave. (ver sección 4.8 EFECTOS ADVERSOS). Por tanto, es importante tener en consideració este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea grave durante o después del tratamiento con levofloxacin. Si se sospecha o se confirma CDAD, se debe suspender levofloxacin inmediatamente e iniciar el tratamiento adecuado sin demora. Los medicamentos anti-peristálticos están contraindicados en esta situación clínica.

Pacientes predispuestas a convulsiones

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**LEVOFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN 500 mg/100 mL**

Las quinolonas pueden reducir el umbral convulsivo y pueden desencadenar convulsiones. Levofloxacinó está contraindicado en pacientes con antecedentes de epilepsia (ver 4.3 CONTRAINDICACIONES). Al igual que con otras quinolonas, levofloxacinó se debe utilizar con extrema precaución en pacientes predispuestos a sufrir convulsiones o a tratamientos concomitante con principios activos que reducen el umbral de convulsiones cerebrales, como la teofilina (ver sección 4.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN). En caso de ataques convulsivos (ver sección 4.8 EFECTOS ADVERSOS), se debe suspender el tratamiento con levofloxacinó.

Pacientes con deficiencia de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Los pacientes con deficiencia en la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden ser propensos a reacciones hemolíticas cuando se tratan con agentes antibacterianos quinolónicos. Por tanto, si se debe utilizar levofloxacinó en estos pacientes, se debe monitorizar la posible aparición de hemólisis.

Pacientes con insuficiencia renal

Dado que levofloxacinó se excreta principalmente por los riñones, la dosis de Levofloxacinó (5 mg/mL) debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2 POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN).

Reacciones de hipersensibilidad

Levofloxacinó puede causar reacciones de hipersensibilidad graves y potencialmente mortales (por ejemplo, angioedema hasta shock anafiláctico), ocasionalmente después de la dosis inicial (ver sección 4.8 EFECTOS ADVERSOS).

Los pacientes deben interrumpir el tratamiento de inmediato y comunicarse con su médico o un dirigirse a centro asistencial, quien tomará las medidas de emergencia adecuadas.

Reacciones ampollosas graves

Se han notificado casos de reacciones cutáneas ampollosas graves como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica con levofloxacinó (ver sección 4.8 EFECTOS ADVERSOS). Se debe advertir a los pacientes que se pongan en contacto con su médico inmediatamente antes de continuar el tratamiento si se producen este tipo de reacciones.

Disglucemia

Al igual que con todas las quinolonas, se han notificado alteraciones de la glucosa en sangre, incluidas hipoglucemia e hiperglucemia, normalmente en pacientes diabéticos que reciben tratamiento concomitante con un agente hipoglucemiante oral (p. Ej., Glibenclamida) o con insulina. Se han notificado casos de coma hipoglucémico. En pacientes diabéticos, se recomienda un control cuidadoso de la glucosa en sangre (ver sección 4.8 EFECTOS ADVERSOS).

Prevención de la fotosensibilización

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**LEVOFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN 500 mg/100 mL**

Se ha informado fotosensibilización con levofloxacino (ver sección 4.8 EFECTOS ADVERSOS). Se recomienda que los pacientes no se expongan innecesariamente a la luz solar intensa ni a los rayos ultravioleta artificiales (p. ej., lámpara de rayos solares, solárium), durante el tratamiento y durante las 48 horas posteriores a la interrupción del tratamiento para evitar la fotosensibilización.

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Debido al posible aumento de las pruebas de coagulación (PT/ NR) y/o hemorragia en pacientes tratados con levofloxacino en combinación con un antagonista de la vitamina K (p. Ej., Warfarina), deben realizarse pruebas de coagulación cuando estos medicamentos se administran concomitantemente (ver sección 4.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

Reacciones psicóticas

Se han notificado reacciones psicóticas en pacientes que reciben quinolonas, incluido levofloxacino. En casos muy raros, estos han progresado a pensamientos suicidas y conductas autolesivas, a veces después de una sola dosis de levofloxacino (ver sección 4.8 EFECTOS ADVERSOS). En el caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe suspender la administración de levofloxacino e instaurar las medidas adecuadas.

Se recomienda administrar con precaución en pacientes psicóticos o en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

Prolongación del intervalo QT

Se debe tener precaución al usar fluoroquinolonas, incluido levofloxacino, en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT como, por ejemplo:

- Síndrome de QT largo congénito.
- Uso concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QT (p. Ej., Antiarrítmicos de clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).
- Desequilibrio de electrolitos no corregido (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia).
- Enfermedad cardíaca (por ejemplo, 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 QT. Por lo tanto, se debe tener precaución al usar fluoroquinolonas, incluido levofloxacino, en estas poblaciones. (Ver sección 4.2 POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN, 4.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, 4.8 EFECTOS ADVERSOS Y SOBREDOSIS).

Neuropatía periférica

Se han notificado casos de neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora sensorial periférica en pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluido levofloxacino, estos síntomas puede ser de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**LEVOFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN 500 mg/100 mL**

inicio rápido (ver sección 4.8 EFECTOS ADVERSOS). Si el paciente experimenta síntomas de neuropatía se debe suspender el tratamiento con levofloxacinó para prevenir el desarrollo de una afección irreversible.

Trastornos hepatobiliares

Se han notificado casos de necrosis hepática hasta insuficiencia hepática mortal con levofloxacinó, principalmente en pacientes con enfermedades subyacentes graves, p. Ej. sepsis (ver sección 4.8 EFECTOS ADVERSOS). Se debe advertir a los pacientes que suspendan el tratamiento y se comuniquen con su médico si se desarrollan signos y síntomas de enfermedad hepática, como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen sensible.

Exacerbación de la miastenia gravis

Las fluoroquinolonas, incluido el levofloxacinó, tienen actividad de bloqueo neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis. Se han asociado con el uso de fluoroquinolonas reacciones adversas graves posteriores a la comercialización, incluidas las muertes y la necesidad de asistencia respiratoria en pacientes con miastenia gravis. No se recomienda levofloxacinó en pacientes con antecedentes conocidos de esta enfermedad.

Trastornos visuales

Se debe consultar a un oftalmólogo de inmediato si la visión se deteriora o se experimenta algún efecto en los ojos. (ver sección 4.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINARIA y 4.8 EFECTOS ADVERSOS).

Sobreinfección

El uso de levofloxacinó, especialmente si es prolongado, puede resultar en un crecimiento excesivo de organismos no sensibles. Si se produce una sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas adecuadas.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

En pacientes tratados con levofloxacinó, la determinación de opiáceos en la orina puede dar resultados falsos positivos.

Puede ser necesario confirmar los resultados positivos con un método más específico.

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

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**Teofilina o fármacos antiinflamatorios no esteroideos similares**

No se encontraron interacciones farmacocinéticas de levofloxacinó con teofilina en un estudio clínico. Sin embargo, puede producirse una disminución pronunciada del umbral de convulsiones cerebrales cuando se administran al mismo tiempo quinolonas con teofilina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos u otros agentes que reducen el umbral de convulsiones.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVOFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN 500 mg/100 mL

Probenecid y cimetidina

El probenecid y la cimetidina tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la eliminación de levofloxacin. El aclaramiento renal de levofloxacin se redujo con cimetidina (24%) y probenecid (34%). Esto se debe a que ambos fármacos son capaces de bloquear la secreción tubular renal de levofloxacin. Sin embargo, a las dosis probadas en el estudio, es poco probable que las diferencias cinéticas estadísticamente significativas tengan relevancia clínica.

Se debe tener precaución cuando se coadministra levofloxacin con medicamentos que afectan la secreción renal tubular, como probenecid y cimetidina, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Otra información relevante

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

Ciclosporina

La vida media de ciclosporina se incrementó en un 33% cuando se coadministra con levofloxacin.

Antagonistas de la vitamina K

Se han notificado aumentos de las pruebas de coagulación (PT/ INR) y/o hemorragia, que pueden ser graves, en pacientes tratados con levofloxacin en combinación con un antagonista de la vitamina K (p. Ej., Warfarina).

Las pruebas de coagulación, por lo tanto, deben controlarse en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K (ver sección 4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO).

Fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT

El levofloxacin, al igual que otras fluoroquinolonas, debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (p. Ej., Antiarrítmicos de clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) (VER 4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO).

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

4.6. Embarazo y lactancia**Embarazo**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVOFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN 500 mg/100 mL

Hay datos limitados sobre el uso de levofloxacinó en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD).

Sin embargo, en ausencia de datos en humanos y debido a que los datos experimentales sugieren un riesgo de daño por las fluoroquinolonas al cartílago que soporta peso del organismo en crecimiento, no se debe usar levofloxacinó en mujeres embarazadas (ver sección 4.3 CONTRAINDICACIONES y 5.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD).

Lactancia

Infusión de levofloxacinó para perfusión (5 mg / mL) está contraindicado en mujeres en período de lactancia. No hay información suficiente sobre la excreción de levofloxacinó en la leche materna; sin embargo, otras fluoroquinolonas son excretado en la leche materna. En ausencia de datos en humanos y debido a que los datos experimentales sugieren un riesgo de daño al cartílago que soporta peso del organismo en crecimiento, levofloxacinó no debe usarse en mujeres en período de lactancia (ver sección 4.3 CONTRAINDICACIONES y 5.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD).

Fertilidad

El levofloxacinó no afecta la fertilidad ni la función reproductora en ratas.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos efectos indeseables (por ejemplo, mareos/vértigo, somnolencia, alteraciones visuales) pueden afectar la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar y, por lo tanto, pueden constituir un riesgo en situaciones en las que estos las habilidades son de especial importancia (por ejemplo, conducir un automóvil o manejar maquinaria).

4.8. Efectos adversos

La información proporcionada a continuación se basa en datos de estudios clínicos en más de 8300 pacientes y en una amplia experiencia post-comercialización.

Las frecuencias de esta tabla se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**LEVOFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN 500 mg/100 mL**

Sistema de clasificación de órganos	Común	Poco común	Raro	No conocido (no puede estimarse de la data disponible)
Infecciones e infestaciones		Infección por hongos, incluida la infección por Candida resistente a patógenos		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.		Leucopenia Eosinofilia	Trombocitopenia Neutropenia	Pancitopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema, Hipersensibilización	Shock anafiláctico ^a
Trastornos del metabolismo y la nutrición.		Anorexia	Hipoglicemia particularmente en pacientes diabéticos	Hiperglicemia, coma hipoglucémico
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad, Estado de confusión Nerviosismo	Reacciones psicóticas (con p.ej. alucinación, paranoia), depresión, agitación, sueños anormales, pesadillas	Trastornos psicóticos con comportamiento autolesivo, incluida la ideación suicida o el intento de suicidio.
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, Mareos	Somnolencia, tremor, Disgeusia	Convulsiones, parestesia	Neuropatía sensorial periférica, Neuropatía motora sensorial periférica, Parosmia, (incluida la anosmia), discinesia, Trastorno extrapiramidal, Ageusia, Síncope

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**LEVOFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN 500 mg/100 mL**

				Intracraneal benigno, Hipertensión
Trastornos oculares			Alteraciones visuales como visión borrosa	Pérdida transitoria de la visión
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Tinnitus	Pérdida de la audición, discapacidad auditiva
Trastornos cardiacos			Taquicardia, palpitaciones	Taquicardia ventricular que puede generar pato cardíaco, arritmia ventricular y torsades de pointes (notificada predominantemente en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT), prolongación del intervalo QT.
Trastornos vasculares	Se aplica solo a la forma iv: Flebitis		Hipotensión	
Respiratorio, torácico y mediastínico Desórdenes		Disnea	Neumonitis por broncoespasmo alérgico	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, náusea	Dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, constipación		Diarrea hemorrágica que, en casos muy raros, puede ser indicativa de enterocolitis, incluida la colitis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**LEVOFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN 500 mg/100 mL**

				pseudomembranosa .
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las enzimas hepáticas (ALT / AST, fosfatasa alcalina, GGT)	Aumento de la bilirrubina en sangre		Ictericia y lesión hepática grave, incluidos casos mortales con insuficiencia hepática aguda, principalmente en pacientes con enfermedades subyacentes graves.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo ^b		Erupción, prurito, Urticaria, Hiperhidrosis		Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, Eritema multiforme, Reacción de fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, Mialgia	Trastornos de los tendones, incluyendo tendinitis (por ejemplo, tendón de Aquiles), debilidad muscular, que puede ser de especial importancia en pacientes con miastenia gravis	Rabdomiólisis Rotura del tendón (p. Ej., Tendón de Aquiles), rotura de ligamentos Músculo, rotura de artritis
Trastornos renales y urinarios		Aumento de la creatinina en sangre	Insuficiencia renal aguda (p. Ej., Debida a nefritis intersticial)	
Desordenes generales y alteraciones en el	Se aplica solo a la forma intravenosa:	Astenia	Pirexia	Dolor (incluyendo dolor en la espalda,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**LEVOFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN 500 mg/100 mL**

sitio de administración	reacción en el lugar de la infusión (dolor, enrojecimiento)			el pecho y las extremidades)
-------------------------	--	--	--	------------------------------

^a En ocasiones, pueden producirse reacciones anafilácticas incluso después de la primera dosis.

^b En ocasiones, pueden producirse reacciones mucocutáneas incluso después de la primera dosis.

Otros efectos indeseables que se han asociado con la administración de fluoroquinolonas incluyen: ataques de porfiria en pacientes con porfiria.

4.9. Sobredosis

De acuerdo con estudios de toxicidad en animales o estudios de farmacología clínica realizados con dosis sub-terapéuticas, los signos más importantes que se pueden esperar después de una sobredosis aguda de Levofloxacin son síntomas del sistema nervioso central como confusión, mareos, alteración del conocimiento y convulsiones, aumento del intervalo QT.

En la experiencia post-comercialización se han observado efectos sobre el S.N.C que incluyen estados de confusión, convulsiones, alucinaciones y temblores.

En caso de sobredosis, se debe implementar un tratamiento sintomático. Se debe realizar una monitorización del ECG debido a la posibilidad de prolongación. Hemodiálisis, incluyendo diálisis peritoneal y CAPD, no son eficaces para eliminar levofloxacin del cuerpo. No existe antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos quinolónicos, fluoroquinolonas.

Código ATC: J01MA12

El levofloxacin es un agente antibacteriano sintético de la clase de las fluoroquinolonas y es el enantiómero S (-) del principio activo racémico ofloxacin.

Mecanismo de acción

Como agente antibacteriano de fluoroquinolona, la levofloxacin actúa sobre el complejo ADN-ADN-girasa y la topoisomerasa IV.

Relación PK/PD

El grado de actividad bactericida de levofloxacin depende de la relación entre la concentración máxima en suero (C_{máx}) o el área bajo la curva (ABC) y la concentración inhibitoria mínima (CMI).

Mecanismo de resistencia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**LEVOFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN 500 mg/100 mL**

La resistencia a levofloxacin se adquiere a través de un proceso escalonado mediante mutaciones en el sitio diana en las topoisomerasas de tipo II, la ADN girasa y la topoisomerasa IV. Otros mecanismos de resistencia, como las barreras de permeación (comunes en *Pseudomonas aeruginosa*) y los mecanismos de salida, también pueden afectar la susceptibilidad al levofloxacin. Se observa resistencia cruzada entre levofloxacin y otras fluoroquinolonas. Debido a los diferentes mecanismos de acción, generalmente no existe resistencia cruzada entre levofloxacin y otras clases de agentes antibacterianos.

Punto de corte

Los puntos de corte de CMI recomendados por EUCAST para levofloxacin, que separan los organismos sensibles de los intermediarios sensibles y los intermediarios sensibles de los resistentes, se presentan en la siguiente tabla para las pruebas de CMI (mg/ mL).

Puntos de corte de la CMI clínica de EUCAST para levofloxacin

Patógeno	Susceptible	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/ l	> 2 mg/ l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 1 mg/ l	> 2 mg/ l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 1 mg/ l	> 2 mg/ l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mg/ l	> 2 mg/ l
<i>S. pneumoniae</i> 1	≤ 2 mg/ l	> 2 mg/ l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 1 mg/ l	> 2 mg/ l
<i>H. influenzae</i> 2,3	≤ 1 mg/ l	> 1 mg/ l
<i>M. catarrhalis</i> 3	≤ 1 mg/ l	> 1 mg/ l
Puntos de corte no relacionados con especies	≤ 1 mg/ l	> 2 mg/ l

1. Los puntos de corte para levofloxacin se relacionan con la terapia de dosis alta.
2. Puede ocurrir resistencia a fluoroquinolonas de bajo nivel (CMI de ciprofloxacina de 0,12 a 0,5 mg / l), pero no hay evidencia de que esta resistencia sea de importancia clínica en las infecciones del tracto respiratorio por *H. influenzae*.
3. Las cepas con valores de CMI por encima del punto de corte de susceptibilidad son muy raras o aún no se han informado. Las pruebas de identificación y susceptibilidad a los antimicrobianos en cualquiera de estos aislamientos deben repetirse y, si se confirma el resultado, el aislado debe enviarse a un laboratorio de referencia. Hasta que exista evidencia con respecto a la respuesta clínica. Para los aislamientos confirmados con CMI por encima del punto de corte de resistencia actual, deben notificarse como resistentes.
4. Los puntos de corte se aplican a una dosis oral de 500 mg x 1 a 500 mg x 2 y una dosis intravenosa de 500 mg x 1 a 500 mg x 2.

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas y es deseable la información local sobre la resistencia, particularmente cuando se

FOLLETO DE INFORMACIÒN AL PROFESIONAL**LEVOFLOXACINO SOLUCIÒN INYECTABLE PARA PERFUSIÒN 500 mg/100 mL**

tratan infecciones graves. Según sea necesario, se debe buscar el consejo de un experto cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

Especies comúnmente susceptiblesBacterias aerobias Gram-positivas*Bacillus anthracis**Staphylococcus aureus methicillinsusceptible**Staphylococcus saprophyticus**Streptococci, group C and 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*Bacteria anaerobica*Peptostreptococcus*Otras*Chlamydophila pneumoniae**Chlamydophila psittaci**Chlamydia trachomatis**Legionella pneumophila**Mycoplasma pneumonia**Mycoplasma hominis**Ureaplasma urealyticum*

Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema

Bacterias aerobias Gram-positivas*Enterococcus faecalis*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVOFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN 500 mg/100 mL

Staphylococcus aureus resistente a la meticilina *

Coagulase negative *Staphylococcus spp*

Bacterias aerobias Gram-negativas

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii *Enterobacter*

aerogenes *Enterobacter cloacae*

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Bacteria anaerobica

Bacteroides fragilis

Cepas inherentemente resistentes

Bacterias aerobias Gram-positivas

Enterococcus faecium

* Es muy probable que *S. aureus* resistente a la meticilina posea una co-resistencia a las fluoroquinolonas, incluida el levofloxacin.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Bioequivalencia : Este medicamento ha demostrado equivalencia terapéutica.

Absorción

El levofloxacin administrada por vía oral se absorbe rápida y casi por completo y las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen en 1 a 2 h. La biodisponibilidad absoluta es del 99 al 100%.

Los alimentos tienen poco efecto sobre la absorción de levofloxacin.

Las condiciones de equilibrio se alcanzan dentro de las 48 horas siguientes a una pauta posológica de 500 mg una o dos veces al día.

Distribución

Aproximadamente del 30 al 40% de levofloxacin se une a las proteínas séricas.

El volumen medio de distribución de levofloxacin es de aproximadamente 100 L después de dosis únicas y repetidas de 500 mg, lo que indica una distribución generalizada en los tejidos corporales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVOFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN 500 mg/100 mL

Penetración en tejidos y fluidos corporales:

Se ha demostrado que el levofloxacin penetra en la mucosa bronquial, el líquido del revestimiento epitelial, los macrófagos alveolares, el tejido pulmonar, la piel (líquido de las ampollas), el tejido prostático y la orina. Sin embargo, levofloxacin tiene poca penetración en el líquido cefalorraquídeo.

Biotransformación

El levofloxacin se metaboliza en muy pequeña medida, siendo los metabolitos desmetil-levofloxacin y N-óxido de levofloxacin. Estos metabolitos representan <5% de la dosis y se excretan en la orina.

El levofloxacin es estereoquímicamente estable y no sufre inversión quiral.

Eliminación

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

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

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

Linealidad

Levofloxacin obedece a una farmacocinética lineal en un rango de 50 a 1000 mg.

Poblaciones especialesInsuficiencia renal

La farmacocinética de levofloxacin se ve afectada por la insuficiencia renal. Con la disminución de la función renal, la eliminación y el aclaramiento renal disminuyen y las vidas medias de eliminación aumentan, como se muestra en la siguiente tabla:

Farmacocinética en insuficiencia renal después de una dosis oral única de 500 mg

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

Sujetos de edad avanzada

No existen diferencias significativas en la farmacocinética de levofloxacin entre sujetos jóvenes y ancianos, excepto aquellas asociadas con diferencias en el aclaramiento de creatinina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**LEVOFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN 500 mg/100 mL***Diferencias de género*

Un análisis separado para hombres y mujeres mostró diferencias pequeñas o marginales de género en la farmacocinética de levofloxacin. No hay evidencia de que estas diferencias de género sean de relevancia clínica

Datos preclínicos de seguridad

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

El levofloxacin no causó deterioro de la fertilidad o la función reproductiva en ratas y su único efecto en los fetos fue el retraso en la maduración como resultado de la toxicidad materna.

El levofloxacin no indujo mutaciones genéticas en células bacterianas o de mamíferos, pero indujo aberraciones cromosómicas en células pulmonares de hámster chino in vitro. Estos efectos pueden atribuirse a la inhibición de la topoisomerasa II. Las pruebas in vivo (micronúcleos, intercambio de cromátidas hermanas, síntesis de ADN no programada, pruebas letales dominantes) no mostraron ningún potencial genotóxico.

Los estudios en ratones mostraron que el levofloxacin tiene actividad fototóxica solo en dosis muy altas.

El levofloxacin no mostró ningún potencial genotóxico en un ensayo de fotomutagenicidad y redujo el desarrollo de tumores en un estudio de fotocarcinogenicidad.

Al igual que otras fluoroquinolonas, levofloxacin mostró efectos sobre el cartílago (ampollas y cavidades) en ratas y perros. Estos hallazgos fueron más marcados en animales jóvenes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1. Listado de excipientes**

- Cloruro de sodio
- Hidróxido de sodio
- Ácido clorhídrico
- Agua para inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con heparina o soluciones alcalinas (por ejemplo, bicarbonato de sodio). Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en precauciones especiales de eliminación.

6.3. Periodo de validez

No administrar después de la fecha indicada en el envase.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVOFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN 500 mg/100 mL

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a una temperatura que no supere los 30 ° C. Guarde la botella de plástico en la caja original para protegerla de la luz si no está en uso. No congelar.

Inspeccione visualmente antes de usar. Solo deben usarse soluciones transparentes sin partículas.

Para ser utilizado con I.V. equipo de administración con técnica aséptica

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Levofloxacina para infusión (5 mg/ mL) está disponible en estuche de cartulina o caja de cartón etiquetado y/o impreso conteniendo frasco etiquetado y/o impreso de polietileno de baja densidad con tapa tipo Eurohead, más folleto de información al paciente todo debidamente sellado y rotulado.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

Este medicamento es para un solo uso.

La solución debe inspeccionarse visualmente antes de su uso. Solo debe utilizarse si la solución es transparente, de color amarillo verdoso, prácticamente libre de partículas.

Como con todos los medicamentos, cualquier medicamento no utilizado debe desecharse en consecuencia y de conformidad con las regulaciones ambientales locales.

Mezcla con otras soluciones para perfusión:

Infusión de levofloxacina I.V. (5 mg/ mL) es compatible con las siguientes soluciones para perfusión:

- Solución de cloruro de sodio al 0,9%.
- Inyección de dextrosa al 5%
- Solución de lactato de Ringer.
- Soluciones combinadas para nutrición parenteral (aminoácidos con electrolitos, glucosa y lípidos).

Fabricado por Otsuka Pharmaceutical India Private Limited, Survey No. 199 a 201 & 208 a 210, Village: Vasana-Chacharwadi, Tal: Sanand, Dist- Ahmedabad- 382 213, India.

Importado por: Laboratorio Biosano S.A, Aeropuerto 9941, Cerrillos, Santiago, Chile.