

Floxlevo -Levofloxacin

Comprimidos recubiertos 500 mg – 750 mg

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

Composición: Cada comprimido contiene:

LEVOFLOXACINA 500 mg Levofloxacina hemihidrato (equivalente a 500 mg de levofloxacina anhidra) 512,3 mg.
Excipientes autorizados: Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol 6000, Aceite de castor, Talco, Dióxido de Titanio, Amarillo de Quinolina L.A., c.s.

LEVOFLOXACINA 750 mg Levofloxacina hemihidrato (equivalente a 750 mg de levofloxacina anhidra) 768,69 mg.
Excipientes autorizados: Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de Magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol 6000, Aceite de castor, Talco, Dióxido de Titanio, c. s.

Acción Terapéutica

Quinolónico antibacteriano (Código ATC: J01MA12)

Antibiótico activo contra cepas productoras de beta-lactamas de los siguientes organismos.

- Aerobios gram-positivos: Enterococcus (Streptococcus) faecalis Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae (incluyendo S. pneumoniae penicilino-resistente), Streptococcus pyogenes.
- Aerobios gram-negativos: Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Legionella pneumophila, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa.
- Otros microorganismos: Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae. La levofloxacina no es activa contra Treponema pallidum.

Es muy rara la aparición de resistencia a la levofloxacina a causa de mutación espontánea in vitro (rango:109 a 1010). Aunque se ha observado resistencia cruzada entre levofloxacina y otras fluorquinolonas, algunos organismos resistentes a otras quinolonas, incluyendo levofloxacina, pueden ser susceptibles a la levofloxacina.

Indicaciones

Levofloxacina comprimidos recubiertos, está indicado para el tratamiento de adultos (18 años de edad) con infecciones leves, moderadas y severas causadas por cepas susceptibles de microorganismos designados en las siguientes condiciones: Sinusitis maxilar aguda producida por Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae o Moraxella catarrhalis.

Exacerbación bacterial aguda de bronquitis crónica producida por Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae o Moraxella catarrhalis.

Pneumonia adquirida en la comunidad producida por Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila o Micoplasma pneumoniae.

Infecciones de la piel y de la estructura cutánea como impétigo, abscesos, furunculosis, celulitis, erisipelas, infecciones de heridas, producidas por Streptococcus aureus o Streptococcus pyogenes.

Infecciones complicadas del tracto urinario (leves a moderadas) producidas por Enterococcus faecalis, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis o Pseudomonas aeruginosa.

Pielonefritis aguda causada por Escherichia coli.

Antes del tratamiento deben realizarse test de susceptibilidad para poder aislar e identificar organismos que causen la infección y para determinar su susceptibilidad a la levofloxacina.

La terapia con levofloxacina puede ser iniciada antes que se conozcan los resultados de estos test; una vez que se disponga de los resultados, debe seleccionarse la terapia adecuada.

Al igual que con otras drogas de este tipo, algunas cepas de Pseudomonas aeruginosa pueden desarrollar resistencia con rapidez durante el tratamiento con levofloxacina. Los cultivos y test de susceptibilidad realizados periódicamente durante la terapia, proporcionarán información sobre la susceptibilidad continuada de los patógenos al agente antimicrobiano y también la posible emergencia de resistencia bacterial.

Características Farmacológicas/ Propiedades

• Acción farmacológica: la levofloxacina es un agente antibacterial sintético de amplio espectro. Químicamente, la levofloxacina, una carboxiquinolona fluorinada, es el enantiómero (-)-(S)-puro de la ofloxacina racémica. Su nombre químico es (-)(S)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-7H-pirido [1, 2, 3, 3-de]-1, 4-benzoxazina-6-ácido carboxílico hemihidrato.

• Mecanismo de acción: la levofloxacina es el isómero L del racemato, ofloxacina, un agente antibacterial de la familia de las quinolonas. La actividad antibacterial de la ofloxacina reside principalmente en el isómero L. El mecanismo de acción de la levofloxacina y el de otros antibacteriales quinolónicos involucra la inhibición de la girasa del ADN (topoisomerasa II bacteriana), una enzima necesaria para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN. En ese aspecto, el isómero L produce más uniones de hidrógeno y por lo tanto, complejos más estables con la girasa del ADN que el isómero D. Microbiológicamente, esto significa una actividad antibacterial 25 a 40 veces superior para el isómero L, la levofloxacina, sobre el isómero D. Las quinolonas inhiben rápida y específicamente la síntesis del ADN bacterial.

Farmacocinética

• Absorción: la levofloxacina es rápida y casi completamente absorbida después de la administración oral. Las

concentraciones en plasma pico (aproximadamente 5,1 µg/ ml) son usualmente alcanzadas una a dos horas después de la dosis oral. La biodisponibilidad absoluta después de una dosis oral de 500 mg de levofloxacina es de aproximadamente el 99 %.

El perfil de la concentración en plasma de levofloxacina después de la administración i. v. es similar y comparable en grado de exposición (AUC) al observado para las tabletas, cuando se administran dosis similares. Por lo tanto, ambas rutas de administración pueden ser consideradas intercambiables.

La farmacocinética de levofloxacina es lineal y anticipable después de regímenes de dosis orales simples y múltiples. Después de dosis orales simples de 250 a 1.000 mg de levofloxacina, las concentraciones en plasma aumentan proporcionalmente con la dosis.

Los niveles estables son alcanzados dentro de las 48 horas después de regímenes de 500 mg una o dos veces al día. Las concentraciones en plasma pico y estables alcanzadas después de regímenes orales múltiples con una sola dosis diaria fueron de aproximadamente 5,7 a 0,5 µg/ ml, respectivamente; después de dosis orales múltiples con regímenes de 2 tomas diarias, estos valores fueron de aproximadamente 7,8 y 3,0 µg/ ml, respectivamente.

• Distribución: El volumen de distribución promedio de levofloxacina generalmente oscila de 89 a 112 litros después de dosis simples y múltiples de 500 mg, indicando una amplia distribución en los tejidos del cuerpo. La penetración de levofloxacina en el fluido del blíster es rápida y extensa. El cociente líquido intersticial/AUC en plasma es de aproximadamente 1. Después de la administración de 500 mg por boca la levofloxacina penetra rápidamente en la mucosa bronquial la lamina epitelial alveolar con concentraciones máximas de 8,3 µg/y 10,8 µg/g y un cociente de penetración mucosa bronquial/plasma y lamina epitelial alveolar/plasma de 0.4 a 1.8 y de 0.8 a 3 respectivamente. Después de la administración de 500 mg por vía oral de levofloxacina las concentraciones plasmáticas máximas en el parénquima pulmonar son de 11,3 µg/g permanecen entre 4 y 6 horas con una ecuación pulmón/plasma de 2 a 5. Las concentraciones pulmonares con constantemente superiores a las concentraciones plasmáticas.

La levofloxacina también penetra rápidamente en los tejidos óseos cortal y esponjoso tanto en la cabeza femoral como en el fémur distal. Las concentraciones pico de levofloxacina en estos tejidos, que oscilan desde 2,4 a 15 µg/ g, fueron generalmente alcanzadas en 2 a 3 horas después de la dosis oral.

In vitro, sobre un rango clínicamente importante (1 a 10 µg/ ml) de concentraciones de levofloxacina en suero/ plasma, la droga se une aproximadamente en un 24 a 38 % a las proteínas del suero en todas las especies estudiadas. En humanos, la levofloxacina se une principalmente a la albúmina del suero. La unión de la droga a las proteínas del suero es independiente de la concentración de la droga.

• Metabolismo: levofloxacina es estereosequímicamente estable en plasma y orina y no se convierte metabólicamente en su enantiómero, la D-ofloxacina. La levofloxacina sufre un limitado metabolismo en humanos y es principalmente excretada como droga sin cambios en la orina. Después de la administración oral, aproximadamente el 87 % de una dosis administrada fue recuperado como droga sin cambios en la orina dentro de las 48 horas, mientras menos del 4 % de la dosis fue recuperado en heces en 72 horas. Menos del 75 % de una dosis administrada fue recuperado en la orina como los metabolitos desmetilo y N-óxido, los únicos metabolitos identificados en humanos. Estos metabolitos tienen poca actividad farmacológica significativa.

• Excreción: levofloxacina es casi totalmente excretada como droga sin cambios en la orina. La vida media de eliminación terminal promedio en plasma de levofloxacina oscila desde aproximadamente 6 a 8 horas después de dosis simples o múltiples de levofloxacina.

La depuración total aparente promedio del cuerpo y la depuración renal oscila desde aproximadamente 144 a 226 ml/ min y desde 96 a 142 ml/ min, respectivamente. La depuración renal en exceso del ritmo de filtración glomerular sugiere que la secreción tubular de levofloxacina ocurre además de su filtración glomerular.

La administración concomitante de cimetidina o probencid resulta en una reducción de aproximadamente el 24 % y 36 % en la depuración renal de levofloxacina, indicando que la secreción de levofloxacina ocurre en el túbulo proximal renal. No fueron encontrados cristales de levofloxacina en ninguna de las muestras de orina recientemente recolectadas de sujetos que recibían la droga.

Grupos especiales

• Geriátricos: no hay diferencias significativas en la farmacocinética de levofloxacina entre sujetos jóvenes y ancianos cuando se toman en cuenta las diferencias entre sujetos en la depuración de creatinina.

Después de una dosis oral de 500 mg de levofloxacina a sujetos ancianos sanos (66 - 80 años de edad), la vida media de eliminación terminal en plasma de levofloxacina fue de alrededor de 7,6 horas, en comparación con aproximadamente horas en adultos más jóvenes.

La diferencia fue atribuida a la variación en el estado de la función renal de los sujetos y no se creyó que era clínicamente significativa. La absorción de la droga no parece verse afectada por la edad. No es necesario ajustar la dosis de levofloxacina considerando solamente la edad.

• Pediátricos: no se ha estudiado la farmacocinética de levofloxacina en niños.

• Género: no hay diferencias significativas en la farmacocinética de levofloxacina entre sujetos hombres y mujeres cuando se consideran las diferencias entre sujetos en la depuración de creatinina. Después de una dosis oral de 500 mg de levofloxacina a sujetos hombres sanos, la vida media de eliminación terminal promedio en plasma de levofloxacina fue de alrededor de 7,5 horas, en comparación con aproximadamente 6,1 horas en mujeres. Esta diferencia fue atribuida a la variación en el estado de la función renal de sujetos hombres y mujeres y no se creyó que era de importancia clínica. La absorción de la droga parece no verse afectada por el sexo de los sujetos. No es necesario ajustar la dosis tomando como base solamente el sexo de los pacientes.

• Raza: se examinó el efecto de la raza sobre la farmacocinética de levofloxacina por intermedio de un análisis covariado realizado a partir de datos de 72 pacientes: 48 blancos y 24 no blancos. La depuración aparente total del cuerpo y el volumen de distribución aparente no se vieron afectados por la raza de los sujetos.

• Insuficiencia renal: la depuración de levofloxacina es reducida y la vida media de eliminación del plasma es prolongada en pacientes con función renal deteriorada (depuración de creatinina ≤80 ml/ min), requiriendo ajuste de dosis en tales pacientes para evitar la acumulación. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD) son efectivas para remover la levofloxacina del cuerpo, indicando que no son necesarias dosis suplementarias de levofloxacina después

- de la hemodiálisis o la CAPD (ver "Precauciones: Generales" y "Posología y forma de administración").
- Insuficiencia hepática: no se han llevado a cabo estudios de farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática. Debido al limitado porcentaje de metabolismo de la levofloxacina, no se espera que la farmacocinética de la droga se vea afectada por la insuficiencia hepática.
 - Infección bacterial: la farmacocinética de la vofloxacina es pacientes con infecciones bacteriales serias adquiridas en la comunidad es comparable a la observada en sujetos sanos.
 - Interacciones droga-droga: se ha evaluado el potencial de interacción farmacocinética entre levofloxacina y teofilina, warfarina, cispiorina, digoxina, probenecid, cimetidina, sucralfato y antiácidos (ver "Precauciones: interacciones medicamentosas").

Los parámetros farmacocinéticos promedio (± DS) de levofloxacina determinados bajo condiciones simples y estables después de dosis orales (p.o.) o intravenosas (i.v.) de levofloxacina son los siguientes:

Régimen	Cmax (µg/ml)	Tmax (h)	AUC (µg·h/ml)	CL/F 1 (ml/min)	Vd/F (L)	t1/2 (h)	CL R (ml/min)
Dosis simple:							
250 mg p.o. ¹	2,8±0,4	1,8±1,0	27,2±3,9	158±20	ND	7,3±0,9	142±21
500 mg p.o. ²	5,1±0,8	1,3±0,6	47,9±6,8	178±28	ND	6,3±0,5	103±30
500 mg i.v. ³	6,2±1,0	1,0±0,1	40,3±5,4	175±20	90±11	6,4±0,7	112±25
Dosis múltiple							
500 mg s/24 hs. p.o. ³	5,7±1,4	1,1±0,4	47,5±8,7	175±25	102±22	7,8±1,6	116±31
500 mg c/24 hs. i.v. ⁴	6,4±0,8	ND	54,6±11,1	158±29	91±12	7,0±0,0	90±28
500 o 250 mg c/24 hs.i.v. pacientes c/inf.bacterial							
8,7±4,05	ND	72,5±51,25	154±72	111±58	ND	ND	ND
Dosis simple de 500 mg p. o. efectos del sexo y la edad							
Hombres ⁵	5,5±1,1	1,2±0,4	54,4±18,9	150±44	89±13	7,5±2,1	126±38
Mujeres ⁶	7,0±1,6	1,7±0,5	67,7±24,2	136±44	62,16	6,1±0,8	106±40
Jóvenes ⁸	5,5±1,0	1,5±0,6	47,5±9,8	182±35	83±18	6,0±0,9	140±3
Ancianos ⁹	7,6±1,6	1,4±0,5	74,7±23,3	121±33	67±19	7,6±2,0	91±29
Dosis simple de 500 mg p. o. pacientes con insuficiencia renal:							
CLcr 50-80 ml/min	7,5±1,8	1,5±0,5	95,6±11,8	89±10	ND	9,1±0,9	57±8
CLcr 20-40 ml/min	7,1±3,1	2,1±1,3	182,1±62,6	51±19	ND	27±10	26±13
CLcr < 20 ml/min	8,2±2,6	1,1±1,0	283±72,5	33±8	ND	35±5	13±3
Hemodialis	5,7±1,0	2,8±2,2	ND	ND	ND	78±42	ND
CAPD	6,9±2,3	1,4±1,1	ND	ND	ND	51±24	ND

- 1- Clearance/ biodisponibilidad.
2- Volumen de distribución/ disponibilidad.
3- Hombres sanos 18 - 53 años.
4- 500 mg/ 48 horas para pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 20 - 50 ml/ min) e infecciones del tracto respiratorio.
5- Valores normalizados de la dosis (a la dosis de 500 mg) estimados por modulación de la farmacocinética del grupo.
6- Hombres sanos de 22 - 75 años.
7- Mujeres sanas de 18 - 80 años.
8- Hombres y mujeres sanos jóvenes de 18 - 36 años.
9- Hombres y mujeres ancianos sanos de 65 - 80 años.
10- Biodisponibilidad absoluta; F= 0,99 ± 0,06; ND = no determinado.

Posología y Forma de Administración

Los comprimidos se administran 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.

Duración del tratamiento: La duración del tratamiento varía de acuerdo a la evolución de la enfermedad, con una duración máxima de tratamiento de 14 días.

Forma de administración: Los comprimidos deben ingerirse sin masticar, con una cantidad de líquido suficiente. Pueden tomarse durante o entre las comidas. Los comprimidos deben tomarse como mínimo dos horas antes o después de la administración de sales de hierro, antiácidos que contengan magnesio o aluminio sucralfato o preparaciones multivitamínicas con Zinc, ya que podría reducirse su absorción

Las dosis recomendadas son las siguientes:

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

Infección*	Dosis unit.	Frecuencia	Duración	Dosis diaria
Exacerbación bacterial aguda de bronquitis crónica	500 mg	Cada 24 hs.	7 días	500 mg
Neumonía adquirida en la comunidad	500 mg	Cada 24 hs.	7-14 días	500 mg
Neumonía hospitalaria	750 mg	Cada 24 hs.	7-14 días	750 mg
Sinusitis maxilar aguda	500 mg	Cada 24 hs.	10-14 días	500 mg
Infecciones de la piel y la estructura cutánea no complicadas	500 mg	Cada 24 hs.	7-10 días	500 mg
Infecciones de la piel y la estructura cutánea complicadas	750 mg	Cada 24 hs.	7-14 días	500 mg
Infecciones del tracto urinario complicadas	250 mg**	Cada 24 hs.	10 días	250 mg
Pielonefritis aguda	250 mg**	Cada 24 hs.	10 días	250 mg
Infecciones del tracto urinario no complicadas	250 mg**	Cada 24 hs.	3 días	250 mg

- * Debido a los patógenos designados (ver "Indicaciones")
** Medio comprimido de 500 mg.

En infecciones del árbol genitourinario la administración de 2 tomas evita la cistitis postcoito tan frecuente en las mujeres o las infecciones urinarias bajas con 1 sola dosis de 1.000 mg, o 2 de 500 mg cada 24 hs, o medio comprimido (250 mg) por día durante 3 días, dado que se elimina en forma activa en un 80 % por la orina y solo un 5 % en forma oxi-metilada. Esta indicado en la prevención de procedimientos urológicos (citoscopia).

En odontología constituye un elemento ideal en la prevención de bacteriemia con solo administrar 500 mg el día del procedimiento quirúrgico y otra toma a las 24 horas.

Dosis en pacientes con alteración de la función renal (Clearance de creatinina < / = 50 ml/min):
Pacientes con función renal deteriorada:

Función renal subsecuente	Dosis inicial	Dosis
Exacerbación bacterial aguda de bronquitis crónica / Neumonía adquirida comunitariamente / Sinusitis maxilar aguda / Infecciones de la piel y la estructura cutánea sin complicaciones.		
CLcr de 50 a 80 ml/ min	No se requiere ajuste de dosis	
CLcr de 20 a 49 ml/ min	500 mg	250 mg cada 24 horas
CLcr de 10 a 19 ml/ min	500 mg	250 mg cada 48 horas
Hemodialis	500 mg	250 mg cada 48 horas
CAPD	500 mg	250 mg cada 48 horas
Neumonía hospitalaria / infecciones cutáneas con complicaciones		
CLcr de 50 a 80 ml/ min	No se requiere ajuste de dosis	
CLcr de 20 a 49 ml/ min	750 mg	750 mg cada 48 horas
CLcr de 10 a 19 ml/ min	750 mg	500 mg cada 48 horas
Hemodialis	750 mg	500 mg cada 48 horas
CAPD	750 mg	500 mg cada 48 horas
UTI con Complicaciones / Pielonefritis aguda		
CLcr ≥ 20 ml/ min	No se requiere ajuste de dosis	
CLcr de 10 a 19 ml/ min	250 mg	250 mg cada 48 horas
UTI sin complicaciones		
No se requiere ajuste de dosis		

CLcr: "Clearance" de creatinina | CAPD: Diálisis peritoneal crónica ambulatoria

Cuando solamente se conoce la depuración en suero, debe emplearse la siguiente fórmula para estimar el "Clearance" de creatinina:

Hombres: "Clearance" de creatinina (ml/ min) = $\frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina en suero (mg/dl)}}$

Mujeres: "Clearance" de creatinina (ml/ min) = $\frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad}) \times 0,85}{72 \times \text{creatinina en suero (mg/dl)}}$

- La creatinina en suero debe representar un estado estable de la función renal.
- Dosis en pacientes con alteración de la función hepática: No es necesario ajustar la dosis, ya que levofloxacina no se metaboliza principalmente en el hígado y se elimina fundamentalmente por vía renal.
 - Dosis en ancianos: No es necesario ajustar la dosis, salvo en caso de alteración de la función renal.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al principio activo, a otras quinolonas o a cualquiera de los componentes de este producto.

Epilepsia, antecedentes de trastornos tendinosos relacionados con la administración de fluoroquinolonas, niños o adolescentes en desarrollo, durante el embarazo, mujeres en periodo de lactancia.

Advertencias

No se ha establecido la seguridad y eficacia de levofloxacina en niños, adolescentes (menos de 18 años de edad), mujeres embarazadas y mujeres en periodo de lactancia (ver "Precauciones: uso en pediatría, embarazo, lactancia).

En ratas y perros inmaduros, la administración oral e intravenosa de levofloxacina aumentó la incidencia y severidad de osteonecrosis. Otras fluoroquinolonas también producen erosiones similares en las articulaciones que soportan peso y otros signos de artropatía en animales inmaduros de varias especies.

Se han informado convulsiones y psicosis tóxica en pacientes bajo tratamiento con quinolonas, incluyendo levofloxacina. Las quinolonas pueden causar también un aumento de la presión intracraneal y estimulación del sistema nervioso central, lo que puede conducir a temblores, cansancio, ansiedad, delirio, confusión, alucinaciones, paranoia, depresión, pesadillas, insomnio y raramente, pensamientos o actos suicidas. Estas reacciones pueden ocurrir después de la primera dosis. Si estas reacciones ocurren en pacientes que reciben levofloxacina, la droga debe ser discontinuada, debiéndose instituir medidas apropiadas de inmediato. Al igual que con todas las quinolonas, la levofloxacina debe ser utilizada con precaución en pacientes con desórdenes conocidos o sospechados del sistema nervioso central que puedan dar lugar a ataques o a un menor umbral para ataques (por ejemplo arteriosclerosis cerebral severa, epilepsia) o en presencia de otros factores de riesgo que puedan predisponer a ataques o a un menor umbral para éstos (por ejemplo la terapia con cierto tipo de drogas, mal funcionamiento renal).

Se han informado casos de hipersensibilidad y reacciones anafilácticas serias y ocasionalmente fatales en pacientes que recibían terapia con quinolonas. Estas reacciones frecuentemente ocurren después de la primera dosis. Algunas reacciones han estado acompañadas por colapso cardiovascular, hipotensión/shock, convulsiones, pérdida de la conciencia, picazón, angioedema (incluyendo edema/ inflamación de lengua, laringe, garganta o cara), obstrucción de las vías respiratorias (incluyendo broncoespasmo, dificultad para respirar y malestar respiratorio agudo), disnea,

urticaria, prurito y otras reacciones cutáneas serias. La levofloxacina debe ser inmediatamente discontinuada a la primera aparición de un rash cutáneo o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad aguda seria pueden requerir tratamiento con epinefrina y otras medidas de resuscitación, incluyendo oxígeno, fluidos intravenosos, antihistaminas, corticosteroides, aminas depresoras y tratamiento respiratorio, según se requiera clínicamente (ver "Precauciones y Reacciones adversas").

Raramente se han informado cuadros serios y algunos veces fatales, a causa de hipersensibilidad, y algunos debidos a etiología incierta, en pacientes que reciben terapia con quinolonas. Estas reacciones ocurren frecuentemente después de dosis múltiples. Las manifestaciones clínicas pueden incluir una o más de las siguientes: fiebre, rash o severas reacciones dermatológicas (por ejemplo necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson); vasculitis, artralgia, mialgia, pneumonitis alérgica, nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda, anemia, incluyendo hemolítica y aplásica, trombocitopenia, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia y/u otras anomalías hematológicas. La droga debe ser discontinuada inmediatamente a la primera aparición de un rash cutáneo y cualquier otro signo de hipersensibilidad, debiéndose instituir medidas de mantenimiento (ver "Precauciones, Información para pacientes y Reacciones adversas").

Se han informado casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacteriales, incluyendo levofloxacina y puede oscilar en severidad desde leve a comprometer la vida del paciente. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea después de la administración de cualquier agente antibacterial.

El tratamiento con agentes antibacteriales altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de clostridios. Los estudios indican que una toxina producida por *Clostridium difficile* es una de las principales causas de la colitis asociada con antibióticos.

Después de establecerse el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, deben iniciarse medidas terapéuticas. Los casos leves de colitis pseudomembranosa usualmente responden a la discontinuación de la droga solamente. En casos moderados a severos, debe considerarse el tratamiento con fluidos y electrolitos, suplementación con proteínas y tratamiento con una droga antibacterial clínicamente efectiva contra la colitis producida por *C. difficile* (ver "Reacciones Adversas").

En pacientes que recibían quinolonas, se han informado casos de rupturas de hombro, mano y tendones de Aquiles que requirieron de cirugía o resultaron en incapacidad prolongada.

Debe discontinuarse la administración del producto si el paciente experimenta dolor, inflamación o ruptura de un tendón. Los pacientes deben descansar y abstenerse de hacer ejercicios hasta haberse fehacientemente descartado el diagnóstico de tendinitis o de ruptura de tendón. También puede ocurrir ruptura de tendón durante o después de la terapia con quinolonas, incluyendo levofloxacina.

Precauciones

Aunque la levofloxacina es más soluble que otras quinolonas, debe mantenerse una adecuada hidratación de los pacientes que reciben la droga para prevenir la formación de una orina altamente concentrada.

Administrar levofloxacina con precaución en presencia de insuficiencia renal. Deben realizarse una cuidadosa observación clínica y apropiados estudios de laboratorio antes y durante la terapia ya que la eliminación de la levofloxacina puede ser reducida. En pacientes con función renal deteriorada (depuración de creatinina < 80 ml/ min), es necesario el ajuste del régimen de dosaje para evitar la acumulación de levofloxacina a causa de la disminución en la depuración (ver "Farmacología clínica" y "Posología y forma de administración").

Levofloxacina puede que no sea el tratamiento más adecuado en los casos graves de neumonía pneumocócica.

Las infecciones nosocomiales debidas a *P. Aeruginosa* pueden precisar tratamiento combinado.

- Enfermedad asociada a *Clostridium Difficile*: la aparición de diarrea durante el tratamiento con levofloxacina, en especial si es grave, persistente y/o sangolienta, podría ser síntoma de enfermedad asociada a *Clostridium difficile*, cuya forma más grave es la colitis pseudomembranosa.

En caso de sospecha de colitis pseudomembranosa, deberá suspenderse inmediatamente la administración de los comprimidos y los pacientes deberán tratarse inmediatamente con medidas de soporte y/o tratamiento específico (por ejemplo, vancomicina oral). En esta situación clínica se encuentran contraindicados los productos que inhiben el peristaltismo.

- Tendinitis: La tendinitis, observado raramente con las quinolonas, puede conducir ocasionalmente a ruptura de tendones, en especial el tendón de Aquiles. Los pacientes ancianos tienen una mayor tendencia a la tendinitis. El riesgo de ruptura de tendones puede verse incrementado por el tratamiento concomitante con corticosteroides. En el caso de sospecha de tendinitis, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con levofloxacina e iniciarse el tratamiento apropiado en el tendón afectado (por ejemplo inmovilización).

- Pacientes con predisposición a la presentación de convulsiones: Levofloxacina está contraindicada en pacientes con antecedentes de epilepsia y deberá utilizarse con extrema precaución en los pacientes predispuestos a presentar convulsión, como pacientes con lesiones del sistema nervioso central preexistentes, en tratamiento concomitante con fenbufen y fármacos antiinflamatorios no esteroides similares o con fármacos que disminuyen el umbral convulsivo, como la teofilina.

- Pacientes con deficiencia en la 6- β -fosfato deshidrogenasa: Los pacientes con defectos latentes o manifestados 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 y, por lo tanto, levofloxacina debe ser usada con precaución en estos pacientes.

- Pacientes con alteración renal: La dosis de levofloxacina deberá ajustarse en los pacientes con alteración renal dado que levofloxacina se elimina fundamentalmente por vía renal.

- Prevención de la fotosensibilización: Aunque la fotosensibilización es muy rara con levofloxacina, se recomienda que los pacientes no se expongan innecesariamente a la luz solar potente o a los rayos UV artificiales (por ejemplo lámparas solares) a fin de prevenir la fotosensibilización.

Interacciones medicamentosas

- Sales de hierro, antiácidos que contengan magnesio o aluminio: La absorción de levofloxacina disminuye significativamente cuando se administra concomitantemente con sales de hierro o antiácido que contienen magnesio o

aluminio. Se recomienda que no se tomen preparados que contengan cationes divalentes o trivalentes, como sales de hierro o antiácidos que contengan magnesio o aluminio durante las dos horas anteriores o posteriores a la administración de levofloxacina. No se han observado interacciones con el carbonato cálcico.

- Sucralfato: La biodisponibilidad de levofloxacina disminuye significativamente cuando se administra junto a Sucralfato. En caso de que el paciente debe recibir tratamiento conjunto con los dos fármacos, se recomienda administrar el sucralfato dos horas después de la administración de levofloxacina.

- Teofilina, fenbufen o fármacos antiinflamatorios no esteroides: en un ensayo clínico no se hallaron interacciones farmacocinéticas entre levofloxacina y teofilina. Sin embargo, puede producirse una marcada disminución del umbral convulsivo en la administración concomitante de quinolonas con teofilina, fármacos antiinflamatorios u otros agentes que disminuyen dicho umbral.

Las concentraciones plasmáticas de levofloxacina fueron aproximadamente un 13 % más elevadas en presencia de fenbufen que cuando se administró sólo levofloxacina.

- Probencid y Cimetidina: Probencid y Cimetidina tienen un efecto estadísticamente significativo en la eliminación de levofloxacina. El clearance renal de levofloxacina se vio reducido por cimetidina (24%) y probencid (34%). Esto se debe a que ambas sustancias pueden bloquear la secreción tubular renal de levofloxacina. De todas maneras, en las dosis probadas en el estudio, las diferencias cinéticas estadísticamente significativas, probablemente no tienen relevancia clínica.

Se debe tener precaución al administrar levofloxacina conjuntamente con fármacos que afectan la secreción tubular renal como probencid y cimetidina, especialmente en pacientes con alteración de la función renal.

- Cidospolina: La vida media de cidospolina se incremento un 33% cuando se administró conjuntamente con levofloxacina.

- Alimentos: No se producen interacciones clínicamente relevantes con los alimentos, por lo tanto, levofloxacina puede administrarse sin necesidad de tener en cuenta la ingesta de alimentos.

- Otra información revelante: Se han llevado a cabo estudios en farmacología clínica para investigar las posibles interacciones farmacológicas entre levofloxacina y otros fármacos prescritos habitualmente. La farmacocinética de levofloxacina no se altera de forma clínicamente relevante cuando se administra el producto junto con los siguientes fármacos: carbonato de calcio, digoxina, glibenclámdia, ranitidina y warfarina.

- Agentes anti diabéticos: se han informado disturbios de la glucosa en sangre, incluyendo hiperglucemia e hipoglucemia, en pacientes tratados concomitantemente con quinolonas y un agente anti diabético. Por lo tanto, se recomienda un cuidadoso control de la glucosa en sangre cuando se coadministren estos agentes.

- Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: en un estudio de carcinogénesis prolongado en ratas, levofloxacina no exhibió potencial carcinogénico ni tumorigénico después de la administración diaria en la dieta durante 2 años; la dosis más alta fue 2 o 10 veces la dosis recomendada para humanos tomando como base el área de la superficie o peso del cuerpo, respectivamente.

Levofloxacina no fue mutagénica en los siguientes ensayos: test de mutación bacteriana de Ames (*S.Typhimurium* y *E.Coli*), test de mutación incísciva (HGP/HGRT, test del micronúcleo de ratón, test letal dominante en ratones, ensayos de síntesis del ADN no esquematizado en la rata, y el ensayo de intercambio de cromátides hermanos en el ratón.

Fue positiva en los ensayos de aberración cromosómica in vitro (línea de células CHL) y de intercambio de cromátides hermanos (línea de células CHL/JU).

Levofloxacina no causó deterioro de la fertilidad ni del comportamiento reproductor en ratas en dosis orales tan altas como de 360 mg/kg/día (2.124 mg/m²), correspondiendo a 3.0 o 18 veces la dosis máxima recomendada para humanos tomando como base la superficie del cuerpo o el peso del cuerpo, respectivamente, y dosis intravenosas tan altas como de 100 mg/kg/día (590 mg/m²), correspondiendo a 1.0 o 5 veces la dosis máxima recomendada para humanos tomando como base el área de superficie o el peso del cuerpo, respectivamente.

- Embarazo: levofloxacina no fue teratogénica en ratas a dosis orales tan altas como de 810 mg/ kg/ día (4.779 mg/ m²) que corresponden a 14 u 82 veces la dosis máxima recomendada para humanos, sobre el área de superficie o el peso del cuerpo, respectivamente, o a dosis intravenosas tan altas como de 160 mg/ kg/ día (944 mg/ m²) que corresponden a 2,7 o 16 veces la dosis máxima recomendada para humanos tomando como base el área de superficie o el peso del cuerpo, respectivamente. Dosis equivalentes a 26 u 81 veces la dosis máxima recomendada para humanos de levofloxacina (tomando como base el área de superficie o el peso del cuerpo respectivamente) causaron disminución del peso del cuerpo de los fetos y aumento de la mortalidad fetal en rata cuando fue administrada por vía oral en dosis de 810 mg/ kg/ día (8.910 mg/ m²). No se observó teratogénesis en conejos que recibieron dosis orales tan altas como de 50 mg/ kg/ día (550 mg/ m²) que corresponden a 1,6 o 5,0 veces la dosis máxima recomendada para humanos tomando como base el área de superficie o el peso del cuerpo, respectivamente, o cuando recibieron dosis i. v. tan altas como de 25 mg/ kg/ día (275 mg/ m²), correspondiendo a 0,8 o 2,5 veces la máxima dosis recomendada para humanos tomando como base el área de superficie o el peso del cuerpo, respectivamente.

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de levofloxacina en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el producto debe ser utilizado durante el embarazo sólo si el beneficio para la madre justifica el riesgo potencial para el feto (ver "Advertencias").

- Uso durante la lactancia: levofloxacina no ha sido medida en la leche humana. Tomando como base los datos obtenidos con ofloxacina, puede presumirse que levofloxacina será excretada en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas serias en niños durante su periodo de lactancia, debe decidirse si discontinuar la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

- Uso en pediatría: la seguridad y eficacia de levofloxacina en niños y adolescentes no han sido establecidas. Se ha demostrado que las quinolonas, incluyendo levofloxacina, producen erosión de las articulaciones que soportan peso y otros signos de artropatía en animales inmaduros de varias especies. Específicamente, se ha demostrado que la levofloxacina produce artropatía en animales en desarrollo: en perros (4-5 meses de edad), dosis orales de 10 mg/ kg/ día durante 7 días y dosis i.v. de 4 mg/ kg/ día durante 14 días causa artropatía. Dosis orales de 300 mg/ kg/ día durante 7 días y dosis i.v. de 60 mg/ kg/ día durante 4 semanas produjeron artropatía en ratas jóvenes.

Reacciones Adversas

Se ha utilizado la siguiente escala de frecuencias:

Muy común	Más del 10%
Común	1 al 10%
No común	0.1 a 1%
Rara	0.01 a 0.1%
Muy rara, casos aislados	Menos del 0.01%

Reacciones Alérgicas:

- No comunes: prurito, rash.
- Raras: urticaria, broncoespasmo/disnea.
- Muy raras: abgliodema, hipotensión, shock de tipo anafiláctico, fotosensibilización.
- Casos aislados: erupciones bulbosas graves, como síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y eritema exudativo multiforme.

Gastrointestinal, Metabolismo:

- Comunes: náuseas, diarrea.
- No comunes: anorexia, vómitos, dolor abdominal, dispepsia.
- Raras: diarrea sanguinolenta, que en casos muy raros, puede ser indicativa de enterocolitis, incluida colitis pseudomembranosa.
- Muy raras: hipoglucemia, particularmente en pacientes diabéticos.

Neurológicas:

- No comunes: cefalea, mareos/vértigo, somnolencia, insomnio.
- Raras: parestesias, temblor, ansiedad, agitación, confusión, convulsiones.
- Muy raras: hipoestesias, trastornos visuales y auditivos, trastornos del gusto y del olfato, alucinaciones.

Cardiovasculares:

- Raras: taquicardia, hipotensión.
- Muy raras: shock de tipo anafiláctico.

Muscoesqueléticos:

- Raras: artralgias, mialgias, trastornos tendinosos incluida tendinitis (por ejemplo Tendón de Aquiles).
- Muy raras: ruptura tendinosa (por ejemplo Tendón de Aquiles); al igual que con otras fluoroquinolonas, esta reacción adversa puede producirse dentro de las 48 horas del comienzo del tratamiento y puede ser bilateral; debilidad muscular, que puede ser especialmente importante en pacientes con miastenia gravis.
- Casos aislados: rabdomiólisis.

Hígado, Riñón:

- Comunes: elevación de enzimas hepáticas (por ejemplo ALT/AST).
- No comunes: aumento de la bilirrubina, elevación de creatinina sérica.
- Muy raras: reacciones hepáticas, como hepatitis; insuficiencia renal aguda (por ejemplo Debido a nefritis intersticial).

Sangre:

- No comunes: eosinofilia, leucopenia.
- Raras: neutropenia, trombocitopenia.
- Muy raras: agranulocitosis.
- Casos aislados: anemia hemolítica, pancitopenia.

Otros:

- No comunes: astenia, infección fúngica y proliferación de otros gérmenes resistentes.
- Muy raras: neumonitis alérgicas, fiebre.

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

Reacciones psicóticas, como estados de confusión aguda y cambios de ánimo depresivo (estas reacciones pueden producirse incluso tras la primera dosis), síntomas extrapiramidales y otros trastornos de la coordinación muscular; vasculitis por hipersensibilidad, ataque de Porfirio en pacientes con Porfirio.

Sobredosificación

De acuerdo con los estudios de toxicidad en animales, los signos importantes que cabe esperar tras una sobredosis aguda de levofloxacin son síntomas de sistema nervioso central, tales como confusión, mareo, alteración de la conciencia y ataques convulsivos, así como reacciones de tipo gastrointestinal, como náuseas y erosiones de la mucosa. En caso de que se produjera una sobredosificación importante, deberá considerarse el lavado gástrico e instituirse tratamiento sintomático. Pueden administrarse antiácidos para proteger la mucosa gástrica. La hemodiálisis, incluyendo diálisis peritoneal y DPCA no son efectivos para eliminar levofloxacin. No existe un antídoto específico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, acudir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/ 2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Información para el Paciente

Debe advertirse a los pacientes:

- Que tomen fluidos libremente.
- Que los antiácidos que contienen magnesio o aluminio, como así también el sucralfato, cationes metálicos como el hierro y preparaciones multivitaminicas con zinc, deben ser tomados como mínimo 2 horas antes o 2 horas después de la administración de levofloxacin (ver "Interacciones medicamentosas").
- Que la levofloxacin puede ser tomada sin tener en cuenta las comidas.
- Que la levofloxacin puede causar efectos adversos neurológicos (por ejemplo vahidos, aturdimiento) y que los pacientes deberían saber cómo reaccionan a la levofloxacin antes de operar un automóvil o maquinarias riesgosas o de realizar actividades que requieran alerta y coordinación mental (ver "Advertencias" y "Reacciones adversas").
- Que eviten la excesiva exposición al sol o a la luz ultravioleta artificial, mientras reciben levofloxacin y que discontinúen la terapia si aparece fototoxicidad (por ejemplo erupción cutánea).
- Que si son diabéticos y están siendo tratados con insulina o un agente hipoglucemiante oral y ocurre una reacción hipoglucémica, deben discontinuar la levofloxacin y consultar a un médico (ver "Precauciones: Generales e Interacciones medicamentosas")

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO, CONSULTE A SU MÉDICO. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRITO SOLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Presentaciones: Envases conteniendo 5, 7, 10, 14, 15 y 21, comprimidos recubiertos.

Envase Hospitalario conteniendo 100, 175, 250, 350, 500 y 700 comprimidos recubiertos.

Conservación: FLOXLEVO comprimidos recubiertos debe ser conservado a temperatura ambiente, entre 15º y 30º C, en su estuche original. Proteger de la luz y de la humedad.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO O FARMACÉUTICO.



Especialidad Medicinal Autorizada
por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 49.877
Biotenk S.A.Zuviria 5747, Capital Federal.
Dirección Técnica: Silvia G. Balanian, Farmacéutica.
Fecha de última revisión: Febrero de 2015.