

MONOGRAFIA CLÍNICA FARMACOLÓGICA

EUROFLOXA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 MG



QUIMFA

ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS - PRODUCTOS QUIMICOS - DROGAS
Planta Industrial: Primer Presidente 1736 c/ Yrendague • Teléfono: (595-21) 289 4000 • Email: marketing@quimfa.com.py
Asunción - Paraguay

LEVOFLOX 500 – Comprimido Recubierto

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo:	Concentración	Unidad de medida	Función	Referencia
Levofloxacin (Equiv. a 512,46 mg de Levofloxacin hemihidrato).	500,00	mg	Sustancia activa	USP
Excipientes: Cada comprimido recubierto contiene:				
Lactosa Monohidratada	87,30	mg	Compensador	USP
Croscarmelosa Sódica	13,50	mg	Desintegrante	USP
Agua Purificada*	149,00	mg	Solvente	USP
PVP Lubiskol K-30	50,00	mg	Aglutinante	USP
Estearato de Magnesio	6,75	mg	Lubricante	USP
Bióxido de Silicio Coloidal	5,00	mg	Deslizante	USP
Opadry II Blanco HP 85F28751 (Alcohol Polivinílico + Dióxido de Titanio + Polietilenglicol + Talco)**	19,63	mg	Agente de Recubrimiento	Norma Propia
Colorante Amarillo FD&C N° 6 Laca Aluminica HT** (38%-42%) C.I.: 15985	0,36	mg	Colorante	Norma Propia
Agua Purificada*	118,00	mg	Solvente	USP

*Se evapora en el proceso.

** Se pesan 26,325 mg de Opadry II Blanco HP 85F28751 (Alcohol Polivinílico + Dióxido de Titanio + Polietilenglicol + Talco) y 0,478 mg de Colorante Amarillo FD&C N° 6 Laca Aluminica HT (38%-42%), debido a que contiene un exceso de 3,97%, en la solución de recubrimiento que durante el proceso se pierde, quedando en el comprimido 19,63 mg de Opadry II Blanco HP 85F28751 (Alcohol Polivinílico + Dióxido de Titanio + Polietilenglicol + Talco) y 0,36 mg de Colorante Amarillo FD&C N° 6 Laca Aluminica HT (38%-42%).

ENVASE PRIMARIO

- Blíster de:
 - PVC incoloro
 - Aluminio impreso.

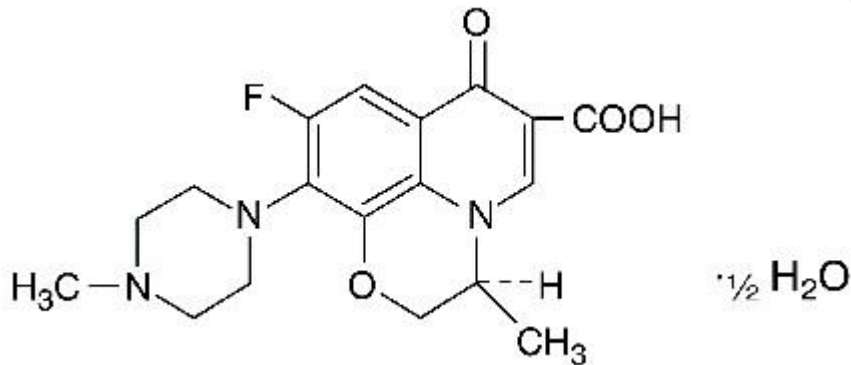
Q.F. Laura Ramírez
Directora Técnica

Q.F. Laura N. Ramírez Álvarez
Directora Técnica - Reg. Prof. N° 4142
QUIMFA S.A.

NOMBRE GENÉRICO : **LEVOFLOXACINO HEMIHIDRATO**

NOMBRE QUÍMICO : Ácido(-)-(S)-9-Fluoro-2,3-dihidro-3metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6carboxilico, hemihidrato.

FÓRMULA ESTRUCTURAL :



FÓRMULA GLOBAL : $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$

PESO MOLECULAR : 370,38 g/mol

DESCRIPCIÓN : Polvo cristalino o cristales de color blanco amarillento claro a blanco amarillento.

SOLUBILIDAD : Soluble en dimetilsulfóxido y en ácido acético; moderadamente soluble en agua, en acetona y en metanol; prácticamente insoluble en glicerina y en n-octanol.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA : ANTIBIOTICO - ANTIBACTERIANO

ACCION TERAPÉUTICA:

Antibiótico de amplio espectro.

INDICACIONES Y USO

LEVOFLOXACINO está indicado para el tratamiento de adultos (≥ 18 años de edad) con infecciones leves, moderadas y severas causadas por cepas susceptibles de los microorganismos indicados en las condiciones listadas en esta sección.

Neumonía nosocomial.

LEVOFLOXACINO está indicado para el tratamiento de la neumonía nosocomial debido a la susceptibilidad a la meticilina del *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Streptococcus pneumoniae*. El tratamiento complementario debe utilizarse como es indicado clínicamente. Cuando la *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno documentado o presuntivo, la combinación del tratamiento con un β -lactámico antipseudomónico es recomendado.

Neumonía adquirida en la comunidad: régimen de tratamiento de 7-14 días.

LEVOFLOXACINO está indicado para el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria debido a la susceptibilidad a la meticilina del *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (incluido el multirresistente *Streptococcus pneumoniae* [MDRSP]), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, o *Mycoplasma pneumoniae*.

Las cepas del MDRSP son cepas resistentes a dos o más de los siguientes antibacterianos: penicilina (MIC ≥ 2 mcg/mL), cefalosporinas de segunda generación, por ejemplo, cefuroxima, macrólidos, tetraciclinas y sulfametoxazol/trimetoprima. (Ver Posología y administración).

Neumonía adquirida en la comunidad: régimen de tratamiento de 5 días.

LEVOFLOXACINO está indicado para el tratamiento de neumonía extrahospitalaria debido al *Streptococcus pneumoniae* (excluyendo las cepas multirresistentes [MDRSP]), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, o *Chlamydia pneumoniae*. Ver dosaje y administración. (Posología y administración).

Infecciones complicadas de la piel y subcutáneas.

LEVOFLOXACINO está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y subcutáneas debido a la susceptibilidad a la meticilina del *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, o *Proteus mirabilis*.

Infecciones no complicadas de la piel y subcutáneas.

LEVOFLOXACINO está indicado para el tratamiento de infecciones no complicadas de la piel y subcutáneas (leve a moderada), incluyendo abscesos, celulitis, forúnculos, impétigo, pioderma, infecciones de heridas, debido a la susceptibilidad a la meticilina del *Staphylococcus aureus*, o *Streptococcus pyogenes*.

Prostatitis bacteriana crónica.

LEVOFLOXACINO está indicado para el tratamiento de la prostatitis bacteriana crónica debido a la *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, o la susceptibilidad a la meticilina del *Staphylococcus epidermidis*.

Ántrax por inhalación (posterior a la exposición)

La LEVOFLOXACINO está indicado en el carbunco por inhalación (post-exposición) para reducir la incidencia o progresión de la enfermedad seguido de la exposición por aerosol del *Bacillus anthracis*. La eficacia de la LEVOFLOXACINO se basa en las concentraciones plasmáticas alcanzadas en seres humanos, un criterio indirecto probablemente razonable para predecir el beneficio clínico. LEVOFLOXACINO no ha sido probado en seres humanos como profilaxis post- exposición del carbunco por inhalación. La seguridad de LEVOFLOXACINO en adultos por períodos de tratamiento superior a los 28 días o en pacientes pediátricos por períodos del tratamiento superior a los 14 días no han sido estudiados. El tratamiento prolongado de la LEVOFLOXACINO debe ser solamente usado cuando el beneficio es superior al riesgo (Ver Posología y administración).

Peste

LEVOFLOXACINO está indicada para el tratamiento de la peste, incluyendo la peste neumónica y septicémica, debido a la *Yersinia pestis* (*Y. pestis*) y la profilaxis de la peste en adultos y pacientes

pediátricos de 6 meses de edad y mayores. Los estudios de eficacia de la LEVOFLOXACINO no podrían ser realizados en humanos con peste por razones éticas y de factibilidad. Por lo tanto, la aprobación de esta indicación se basó en un estudio de eficacia realizado en animales (*Ver Posología y administración*).

Infecciones complicadas del tracto urinario: régimen de tratamiento 5 días

LEVOFLOXACINO está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario (leve a moderado) debido a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, o *Proteus mirabilis*.

Infecciones complicadas del tracto urinario: régimen de tratamiento 10 días

LEVOFLOXACINO está indicada para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario (leve a moderado) debido a *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, o *Pseudomonas aeruginosa*.

Pielonefritis aguda: régimen de tratamiento de 5 o 10 días

LEVOFLOXACINO está indicado para el tratamiento de la pielonefritis aguda causada por *Escherichia coli*, incluyendo casos con bacteremia concurrente.

Infecciones no complicadas del tracto urinario

LEVOFLOXACINO está indicado para el tratamiento de infecciones no complicadas del tracto urinario (leve a moderado) debido a la *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, o *Staphylococcus saprophyticus*.

Debido a que las fluoroquinolonas, incluyendo LEVOFLOXACINO, han sido asociados con reacciones adversas graves (*Ver Advertencias y Precauciones*) y para algunos pacientes con infecciones no complicadas del tracto urinario es autolimitante, se reserva la LEVOFLOXACINO para el tratamiento de infecciones no complicadas del tracto urinario en pacientes quienes no tienen opciones de tratamiento alternativo.

Exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica

LEVOFLOXACINO está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica (ABECB) debido a la susceptibilidad a la meticilina del *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, o *Moraxella catarrhalis*.

Debido a que las fluoroquinolonas, incluyendo LEVOFLOXACINO, han sido asociados con reacciones adversas graves (*Ver Advertencias y Precauciones*) y para algunos pacientes ABECB es limitante, se reserva LEVOFLOXACINO para el tratamiento de la ABECB en pacientes quienes no tienen opciones de tratamiento alternativo.

1.14 Sinusitis bacteriana aguda: regímenes de tratamiento 5 días y 10-14 días

LEVOFLOXACINO está indicado para el tratamiento de la sinusitis bacteriana aguda (ABS) debido al *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Moraxella catarrhalis*.

Debido a que las fluoroquinolonas, incluyendo LEVOFLOXACINO, han sido asociados con reacciones adversas graves (*Ver Advertencias y Precauciones*) y para algunos pacientes con ABS es autolimitante, se reserva la LEVOFLOXACINO para el tratamiento de la ABS en pacientes quienes no tienen opciones de tratamiento alternativo.

Uso

Para reducir el desarrollo de bacterias multirresistentes y mantener la eficacia de LEVOFLOXACINO y otros medicamentos antibacterianos, LEVOFLOXACINO debe ser usada solo para tratar o prevenir infecciones que son probadas o fuertemente sospechosas de ser causadas por bacterias susceptibles. Cuando el cultivo y la información de sensibilidad están disponibles, deben ser consideradas en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de estos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

Cultivos y pruebas de sensibilidad

Apropiados cultivos y pruebas de susceptibilidad deben ser realizados antes del tratamiento en el -orden de aislar e identificar organismos causantes de la infección y determinar su susceptibilidad para el levofloxacin *Ver Microbiología*. La terapia con LEVOFLOXACINO puede ser iniciada antes -de que los resultados de estas pruebas se conozcan; una vez que los resultados llegan a ser disponibles, una terapia apropiada debería ser seleccionada.

Como con otros medicamentos en esta clase, algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* pueden desarrollar resistencia con bastante rapidez durante el tratamiento con LEVOFLOXACINO. Por lo que el cultivo y las pruebas de susceptibilidad realizadas periódicamente durante el tratamiento proporcionará información acerca de la continua susceptibilidad de los patógenos para el agente antimicrobiano y también la posible aparición de la resistencia bacteriana.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN

Dosificación en pacientes adultos con función renal normal

La dosis usual de las tabletas de la LEVOFLOXACINO es 500 mg ó 750 mg administrados oralmente cada 24 horas, que se indica para la infección y se describe en la Tabla 1.

Estas recomendaciones aplican a pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 50 mL/min. Para los pacientes con aclaramiento de creatinina <50 mL/min, ajustes en el régimen de dosificación son requeridos.

Tabla 1: Dosificación en pacientes adultos con función renal normal (aclaramiento de creatinina ≥ 50 mL/min)

Tipo de infección *	Dosis cada 24 horas	Duración (días) †
Neumonía nosocomial	750 mg	7-14
Neumonía extrahospitalaria ‡	500 mg	7-14
Neumonía extrahospitalaria §	750 mg	5
Infecciones complicadas de la piel y subcutáneas (SSSI)	750 mg	7-14
SSSI sin complicaciones	500 mg	7-10
Prostatitis bacteriana crónica	500 mg	28
Carbunco por inhalación (post-exposición), pacientes adultos y pediátricos > 50 kg ^{¶, §}	500 mg véase la Tabla 2 a continuación (2.2)	60 [§] 60 [§]
Peste, pacientes adultos y pediátricos > 50 kg [¶]	500 mg véase la Tabla 2 a continuación (2.2)	10 a 14 10 a 14
Infección complicada del tracto urinario (cUTI) o pielonefritis aguda (PA) ¶	750 mg	5
Infección complicada del tracto urinario (cUTI) o pielonefritis aguda (PA) #	250 mg	10
Infección no complicada del tracto urinario	250 mg	3
Exacerbación bacteriana aguda de bronquitis crónica (ABECB)	500 mg	7
Sinusitis bacteriana aguda (ABS)	750 mg	5
	500 mg	10-14

*Debido a los patógenos designados.

† La terapia secuencial (oral) puede ser establecido a discreción del médico.

‡ Debido a la susceptibilidad a la metilina del *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo las cepas multirresistentes-[MDRSP]), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, o *Mycoplasma pneumoniae*. [Ver indicaciones y Uso]

§ Debido a que el *Streptococcus pneumoniae* (excluyendo las cepas multirresistentes [MDRSP]), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae*.

¶ Este régimen está indicado para el cUTI debido a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y PA debido a *E. coli*, incluyendo casos de bacteremia concurrente.

Este régimen está indicado para cUTI debido a *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* y para PA debido a *E. coli*.

‡ La administración del medicamento debe iniciarse tan pronto como sea posible después de sospechar o confirmar la exposición en aerosol del *B. anthracis*. Esta indicación es basada en un criterio indirecto. Las concentraciones plasmáticas de levofloxacino alcanzados en los seres humanos son una probabilidad razonable de predecir el beneficio clínico.

§ La seguridad de LEVOFLOXACINO en adultos para duraciones del tratamiento superior a los 28 días o en pacientes pediátricos para duraciones superiores a los 14 días no se ha estudiado. Un aumento en la incidencia de eventos adversos musculoesqueléticos en comparación con los controles han sido observados en pacientes pediátricos (Ver Advertencias y Precauciones). La terapia prolongada de LEVOFLOXACINO debe sólo ser usada cuando el beneficio superior al riesgo.

Una administración del medicamento debe iniciarse lo más pronto como sea posible después de una sospecha o una exposición confirmada de *Yersinia pestis*. Las dosis más altas típicamente de LEVOFLOXACINO utilizada para el tratamiento de neumonía puede ser usada para el tratamiento de la plaga, si es clínicamente indicado.

Posología en pacientes pediátricos con antrax por inhalación o plaga.

La dosis de LEVOFLOXACINO para el carbunco por inhalación (post-exposición) y la peste en los pacientes pediátricos que pesan 30 kg o más se describen a continuación en la Tabla 2.

Los comprimidos no se pueden administrar a pacientes que pesen menos de 30 kg debido a las limitaciones de las dosis disponibles. Se pueden considerar formulaciones alternativas de levofloxacino para pacientes pediátricos que pesen menos de 30 kg.

Tabla 2: Dosis en pacientes pediátricos que pesen 30 kg o más con Antrax (post-exposición) por inhalación y peste

Tipo de infección *	Dosis	Frec. cada vez	Duración †
Antrax por inhalación (post-exposición) ‡, §			
Pacientes pediátricos con 50 kg o más.	500 mg	24 hr	60 días§
Plaga ¶			
Pacientes pediátricos con 50 kg o más.	500 mg	24 hr	10 a 14 días

* Debido a *Bacillus anthracis* y *Yersinia pestis*. [Ver indicaciones y Uso]

† La terapia secuencial (oral) puede ser establecido a discreción del médico.

‡ La administración del medicamento debe iniciarse tan pronto como sea posible después de sospechar o confirmar la exposición en aerosol del *B. anthracis*. Esta indicación es basada en un criterio indirecto. Las concentraciones plasmáticas de levofloxacino alcanzados en los seres humanos son una probabilidad razonable de predecir el beneficio clínico.

§ La seguridad de LEVOFLOXACINO en pacientes pediátricos para duraciones del tratamiento superior a los 14 días no han sido estudiadas. Un aumento en la incidencia de eventos adversos musculoesqueléticos en comparación con los controles han sido observados en pacientes pediátricos [Ver Advertencias y Precauciones; *Uso en poblaciones específicas*]. La terapia prolongada de LEVOFLOXACINO debe sólo ser usada cuando el beneficio superior al riesgo.

¶ Una administración del medicamento debe iniciarse lo más pronto como sea posible después de una sospecha o una exposición confirmada de *Yersinia pestis*.

Ajuste de la dosificación en adultos con Insuficiencia Renal

Administrar LEVOFLOXACINO con precaución en presencia de una insuficiencia renal. Una observación clínica cuidadosa y estudios de laboratorio apropiados deben ser realizados antes y durante el tratamiento ya que la eliminación de levofloxacino puede ser reducido.

No es necesario un ajuste para los pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥ 50 mL/min.

En pacientes con una insuficiencia en la función renal (aclaramiento de creatinina <50 mL/min), el ajuste en el régimen de dosificación es necesario para evitar la acumulación de levofloxacino debido a una disminución del aclaramiento. (Ver uso en poblaciones específicas)

La tabla 3 muestra como ajustar la dosificación basado en el aclaramiento de creatinina.

Tabla 3: Ajuste de la dosificación en pacientes adultos con insuficiencia renal: (aclaramiento de creatinina <50 ml / min)

Dosificación con función renal normal cada 24 horas	Aclaramiento de creatinina 20 a 49 mL / min	Aclaramiento de creatinina de 10 a 19 mL / min
750 mg	750 mg cada 48 horas	Dosis inicial de 750 mg, luego 500 mg cada 48 horas.
500 mg	Dosis inicial de 500 mg, luego 250 mg cada 24 horas	500 mg dosis inicial, luego 250 mg cada 48 horas

Interacción del medicamento con Agentes de Quelación: Antiácidos, Sucralfato, Cationes Metálicos y multivitaminas

Los comprimidos recubiertos de LEVOFLOXACINO debe ser administrados por lo menos dos horas antes o dos horas después de antiácidos que contienen magnesio, aluminio, así como también sucralfato, cationes metálicos como el hierro y preparaciones multivitamínicas con zinc o tabletas masticables o tamponadas (llevadas a pH neutro) de didanosina. [Ver Interacciones farmacológicas]

Instrucciones para la administración

Los comprimidos recubiertos de LEVOFLOXACINO pueden ser administradas sin tener en cuenta los alimentos.

Si los pacientes omiten una dosis, deben tomarla lo antes posible en cualquier momento hasta 8 horas antes de su siguiente dosis programada. Si quedan menos de 8 horas antes de la siguiente dosis, espere hasta la próxima dosis programada.

Hidratación para pacientes

Se debe mantenerse una hidratación adecuada en los pacientes que reciben LEVOFLOXACINO, para evitar la formación de orina muy concentrada. Se han notificado cristaluria y cilindruria con quinolonas (Ver Reacciones Adversas).

CONTRAINDICACIONES

LEVOFLOXACINO está contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida al levofloxacin, u otras quinolonas antibacterianas [véase Advertencias y precauciones].

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Incapacidad y Reacciones Adversas Graves Potencialmente Irreversibles incluyendo la Tendinitis o la Ruptura del Tendón, Neuropatía Periférica y Efectos en el Sistema Nervioso Central.

Las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin, han sido asociadas a una incapacidad y reacciones adversas graves de diferentes sistemas corporales que pueden ocurrir juntos en un mismo paciente. Comúnmente vemos reacciones adversas observadas incluyendo la tendinitis, ruptura de tendón, artralgia, mialgia, neuropatía periférica y efectos en el sistema nervioso central (alucinaciones, ansiedad, depresión, insomnio, severos dolores de cabeza y confusión). Estas reacciones pueden ocurrir dentro de horas o semanas después de empezado levofloxacin. Pacientes de cualquier edad o sin factores de riesgo pre-existentes han experimentado estas reacciones adversas.

Suspender inmediatamente el levofloxacin ante los primeros signos o síntomas de alguna reacción adversa grave. Además, evitar el uso de fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin, en pacientes que han experimentado alguna de estas reacciones adversas graves asociadas con las fluoroquinolonas.

Tendinitis o Ruptura del Tendón

Las fluoroquinolonas incluyendo levofloxacin, han sido asociados con un incremento en el riesgo de tendinitis o de ruptura de tendón en todas las edades (Ver Advertencias y Precauciones; y Reacciones Adversas). Las señales y síntomas de ruptura de tendón pueden incluir un ruido seco o un chasquido en el área del tendón, incapacidad para mover el área afectada o soportar peso. La reacción adversa más

frecuente involucra al tendón de Aquiles y también se ha reportado el manguito rotador (del hombro), mano, bíceps, pulgar, y otras zonas de tendones, se cabe indicar que los tendones son estructuras anatómicas que conectan los músculos a las articulaciones. La tendinitis o la ruptura del tendón puede ocurrir dentro de las horas o días de comenzar con el levofloxacino o después de varios meses de completar el tratamiento con la fluoroquinolonas.

El riesgo de desarrollar tendinitis asociada a las fluoroquinolonas y ruptura del tendón se incrementa en pacientes mayores de 60 años, en aquellos que toman corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. Otros factores, que independiente pueden aumentar el riesgo de ruptura del tendón incluyen la actividad física intensa, insuficiencia renal y antecedentes de trastornos de los tendones, tales como la artritis reumatoidea. La tendinitis y ruptura del tendón han sido reportadas en pacientes que están tomando fluoroquinolonas y que no tienen los factores de riesgo anteriormente mencionados. Interrumpir levofloxacino inmediatamente si el paciente experimenta dolor, hinchazón, inflamación o ruptura de un tendón especialmente el tendón de Aquiles que es el más frecuentemente afectado. A los pacientes se les debe aconsejar reposo ante el primer signo de tendinitis o ruptura del tendón, y contactar con el médico para que le cambie la medicación a un antimicrobiano no-quinolónico. Evitar el levofloxacino en pacientes que tienen una historia de problemas del tendón o ruptura del tendón (*Ver Reacciones Adversas*).

Neuropatía periférica

Las fluoroquinolonas, incluido levofloxacino, han sido asociados con el incremento del riesgo de neuropatía periférica. Casos de polineuropatía axonal sensorial o sensorio-motora que afectan los pequeños y/o grandes axones provocan parestesias, hipoestesias, disestesias y debilidad que ha sido reportado en pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluido levofloxacino. Los síntomas pueden aparecer poco después del inicio de levofloxacino y puede ser irreversibles en algunos pacientes (*Ver Advertencias y precauciones; Reacciones Adversas*).

Levofloxacino debe discontinuarse inmediatamente si el paciente experimenta síntomas de neuropatía, incluyendo dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento y/o debilidad u otras alteraciones sensitivas incluyendo el tacto ligero, dolor, temperatura, sentido de posición y sensación vibratoria. Evitar las fluoroquinolonas incluyendo levofloxacino, en pacientes que han experimentado previamente neuropatía periférica (*Ver Reacciones Adversas*).

Efectos del Sistema Nervioso Central

Las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino, han sido asociadas con incrementar los efectos de riesgo en el sistema nervioso central (SNC), incluyendo convulsiones, psicosis tóxicas, aumento de la presión intracraneal (incluyendo el seudotumor cerebral). Las fluoroquinolonas también pueden causar estimulación del sistema nervioso central, que puede llevar a temblores, inquietud, ansiedad, aturdimiento, 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 levofloxacino, interrumpir levofloxacino y establecer medidas apropiadas. Como con otras fluoroquinolonas, levofloxacino debe ser utilizado con precaución en pacientes con un desorden sospechoso o conocido del sistema nervioso central (SNC) que pueda predisponerlos a convulsiones o disminuir el umbral de convulsiones (por ejemplo, arteriosclerosis cerebral grave, epilepsia) o en presencia de otros factores de riesgo que pueden predisponerlos a convulsiones o disminuir el umbral de convulsiones (por ejemplo, cierto tratamiento farmacológico, disfunción renal). [*Ver Reacciones Adversas; Interacciones con fármacos*].

Exacerbación de la Miastenia Gravis

Las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino, tienen actividad bloqueadora neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis. Los eventos adversos graves post-comercialización, incluyendo las muertes y el requerimiento de ventilación de soporte, han sido asociados con el uso de fluoroquinolonas en pacientes con miastenia gravis. Evitar levofloxacino en pacientes con historia conocida de miastenia gravis (*Ver Reacciones Adversas*).

Otras reacciones adversas graves y algunas veces fatales

Otras reacciones adversas graves y algunas veces fatales, debido a la hipersensibilidad y otras debido a una etiología no conocida, han sido reportadas raramente en pacientes que recibieron terapia con fluoroquinolonas, incluido levofloxacino. Estos eventos pueden ser graves y generalmente ocurren después de la administración de dosis múltiples. Las manifestaciones clínicas pueden incluir uno o más de los siguientes:

- Fiebre, erupción cutánea o reacciones dermatológicas graves (p. Ej., Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson);
- Vasculitis; artralgia; mialgia; enfermedad del suero;
- Neumonitis alérgica;
- Nefritis intersticial; falla o insuficiencia renal aguda;
- Hepatitis; ictericia; falla o necrosis hepática aguda;
- La anemia, incluyendo la hemolítica y la aplásica; la trombocitopenia, incluyendo la púrpura trombocitopénica trombótica; leucopenia; agranulocitosis; pancitopenia; y / u otras anomalías hematológicas.

Interrumpir el levofloxacino inmediatamente a la primera aparición de erupción cutánea, ictericia o cualquier otro signo de hipersensibilidad y medidas de apoyo establecidas. [Ver *Reacciones Adversas*].

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad y/o anafiláctica graves y ocasionalmente fatales han sido reportadas en pacientes que recibieron tratamiento con fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino. Estas reacciones a menudo ocurren después de la primera dosis. Algunas reacciones han sido acompañadas de colapso cardiovascular, hipotensión/shock, convulsiones, pérdida del conocimiento, hormigueo, angioedema (incluyendo lengua, laringe, garganta o edema facial / hinchazón), obstrucción de las vías respiratorias (incluyendo el broncoespasmo, dificultad para respirar, dificultad respiratoria aguda), disnea, urticaria, picazón y otras reacciones graves de la piel. Levofloxacino debe interrumpirse inmediatamente a la primera aparición de una erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad agudas graves pueden requerir tratamiento con epinefrina y otras medidas de resucitación, incluyendo oxígeno, líquidos intravenosos, antihistamínicos, corticosteroides, aminas presoras y restitución de la respiración, según se indique clínicamente (Ver *Reacciones Adversas*).

Hepatotoxicidad

Los reportes de post-comercialización de hepatotoxicidad grave (incluyendo eventos de hepatitis agudas y fatales) han sido recibidos de los pacientes tratados con levofloxacino. Ninguna prueba de hepatotoxicidad grave asociada al medicamento fue detectada en ensayos clínicos de más de 7,000 pacientes. La hepatotoxicidad severa generalmente ocurre dentro de los 14 días del inicio de la terapia y la mayoría de los casos ocurrieron dentro de los 6 días. La mayoría de los casos de hepatotoxicidad grave no fueron asociados con hipersensibilidad [ver *Advertencias y Precauciones*]. La mayoría de los reportes de hepatotoxicidad fatal se produjeron en pacientes de 65 años de edad o más y la mayoría no estaban asociados con la hipersensibilidad. Levofloxacino debe interrumpirse inmediatamente si el paciente desarrolla signos y síntomas de hepatitis [Ver *Reacciones Adversas*].

Riesgo de disección y aneurisma aórtico

Los estudios epidemiológicos informan un aumento de la tasa de aneurisma aórtico y disección en dos meses después del uso de fluoroquinolonas, particularmente en pacientes de edad avanzada. La causa del aumento de riesgo no se ha identificada. En pacientes con un aneurisma aórtico conocido o pacientes que están en mayor riesgo de aneurismas aórticos, utilizar LEVOFLOXACINO sólo cuando hay no tratamientos antibacterianos alternativos disponibles.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

La diarrea asociada al *Clostridium difficile* (CDAD) ha sido reportada con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Levofloxacino, y el rango en severidad puede ser desde una leve diarrea a una colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon dando lugar al crecimiento excesivo de *C. difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B las cuales contribuyen al desarrollo de la CDAD. Las cepas del *C. difficile* que producen hipertoxinas causan un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones

pueden ser resistentes al tratamiento antimicrobiano y pueden requerir colectomía. La CDAD debe ser considerada en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso del antibiótico. Una historia clínica médica es necesaria desde que la CDAD ha sido reportada que se produjo hasta dos meses después de terminar de la administración de los agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma la CDAD, el uso del antibiótico en curso no está dirigido directamente contra *C. difficile* y puede ser necesario suspenderlo. Un manejo adecuado de fluidos y electrolitos, suplemento de proteínas, tratamiento con antibióticos para el *C. difficile* y una evaluación quirúrgica deben ser establecidos según criterio clínico. [ver Reacciones Adversas].

Prolongación del intervalo QT

Algunas fluoroquinolonas, incluyendo Levofloxacin, se han asociado con prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y casos pocos frecuentes de arritmia. Los casos raros de torsade de pointes han sido reportados espontáneamente durante el seguimiento postcomercialización en pacientes que recibieron fluoroquinolonas, incluyendo Levofloxacin. Levofloxacin debe evitarse en pacientes con una prolongación del intervalo QT conocida, en pacientes con hipocalcemia no corregida y en pacientes que reciben agentes antiarrítmicos de Clase IA (quinidina, procainamida) o Clase III (amiodarona, sotalol). Los ancianos pueden ser más susceptibles a los efectos del fármaco asociado con el intervalo QT [ver *Reacciones Adversas, Uso en Poblaciones Específicas*].

Trastornos musculoesqueléticos en pacientes pediátricos y efectos artropáticos en animales

LEVOFLOXACINO está indicado en pacientes pediátricos (6 meses de edad y mayores) sólo para la prevención del carbunco por inhalación (posterior a la exposición) y de la peste. Se ha observado una mayor incidencia de trastornos musculoesqueléticos (artralgia, artritis, tendinopatía y anomalías en la marcha) en comparación con los controles en pacientes pediátricos al recibir LEVOFLOXACINO.

En ratones y perros jóvenes, la administración oral de levofloxacin resultó en un aumento de la osteocondrosis. El examen histopatológico de las articulaciones de soporte de peso en los perros jóvenes dosificados con levofloxacin reveló lesiones persistentes en el cartílago. Otras fluoroquinolonas también producen desgastes similares en las articulaciones de soporte de peso y otros signos de artropatía en animales jóvenes de diversas especies.

Alteraciones de la glucosa en la sangre

Así como con otras fluoroquinolonas, las alteraciones de la glucosa en la sangre, incluidos los síntomas de hiper e hipoglucemia, han sido reportados con levofloxacin, usualmente en pacientes diabéticos que reciben tratamiento concomitante con un agente hipoglucémico oral (por ejemplo, gliburida) o con la insulina. En estos pacientes, una monitorización minuciosa de la glucosa en sangre es recomendada. Si una reacción hipoglucémica se produce en un paciente inicialmente tratado con Levofloxacin, este debe ser interrumpido y debe iniciarse un tratamiento apropiado inmediatamente. [ver *Reacciones Adversas; Interacciones farmacológicas*].

Fotosensibilidad / Fototoxicidad

Las reacciones de fotosensibilidad / fototoxicidad son moderadas a severas, la última de las cuales pueden manifestarse como reacciones exageradas de insolación (por ejemplo, ardor, eritema, exudación, vesículas, ampollas, edema) implicadas en las áreas expuestas a la luz (típicamente la cara, zona del cuello

"V", superficies extensoras de los antebrazos y el dorso de las manos), pueden ser asociadas con el uso de fluoroquinolonas después de la exposición al sol o la luz UV. Por lo tanto, las exposiciones excesivas de estas fuentes de luz deben ser evitadas. El tratamiento farmacológico debe interrumpirse si ocurre la fotosensibilidad/ fototoxicidad [ver *Reacciones Adversas*].

Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento

Prescribir levofloxacin en ausencia de una prueba o sospecha de una infección bacteriana o una indicación profiláctica tiene poca posibilidad de proporcionar beneficios al paciente, incrementando el riesgo de desarrollar bacterias resistentes al medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones Adversas Graves y Otras Importantes

Las siguientes reacciones adversas graves y otras importantes del medicamento son tratadas con mayor detalle en otras secciones del contenido:

- Reacciones Adversas Graves de Incapacidad y Potencialmente Irreversibles. *[ver Advertencias y Precauciones]*
- Tendinitis y Ruptura del Tendón *[ver Advertencias y Precauciones]*
- Neuropatía periférica *[Ver Advertencias y Precauciones]*
- Efectos en el Sistema Nervioso Central *[ver Advertencias y Precauciones]*
- Exacerbación de la Miastenia Gravis *[ver Advertencias y Precauciones]*
- Otras reacciones graves y algunas veces fatales *[ver Advertencias y Precauciones]*
- Reacciones de hipersensibilidad *[ver Advertencias y Precauciones]*
- Hepatotoxicidad *[ver Advertencias y Precauciones]*
- Diarrea asociada al *Clostridium difficile* *[ver Advertencias y Precauciones]*
- Prolongación del Intervalo QT *[ver Advertencias y Precauciones]*
- Trastornos musculoesqueléticos en Pacientes Pediátricos *[ver Advertencias y Precauciones]*
- Alteraciones de la glucosa en la sangre *[ver Advertencias y Precauciones]*
- Fotosensibilidad/Fototoxicidad *[ver Advertencias y Precauciones]*
- Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento *[ver Advertencias y Precauciones]*

La cristalinuria y cilindruria han sido reportadas con quinolonas, incluyendo el levofloxacino, Por lo tanto, una hidratación adecuada de los pacientes que reciben el levofloxacino debe ser mantenida para prevenir la formación una orina altamente concentrada *[ver Posología y Administración]*.

6 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Agentes quelantes: Antiácidos, Sucralfato, Cationes Metálicos, Multivitamínas.

Mientras que la quelación con cationes divalentes es menos marcada que con otras fluoroquinolonas, la administración concurrente de los comprimidos de levofloxacino y las soluciones antiácidas orales que contienen magnesio o aluminio así como también sucralfato, cationes metálicos como el hierro y preparaciones multivitamínicas con zinc puede interferir con la absorción gastrointestinal del levofloxacino, resultando en niveles sistémicos considerablemente más bajos de lo que se desea. Las Tabletas de antiácidos que contienen magnesio, aluminio, así como también sucralfato, cationes de metálicos como el hierro, preparaciones con zinc o didanosina pueden interferir sustancialmente con la absorción gastrointestinal del levofloxacino, resultando en niveles sistémicos más bajos que lo que se desea. Estos agentes deben ser tomados por lo menos dos horas antes o dos horas después de la administración oral de levofloxacino.

Warfarina

No hay ningún efecto significativo de levofloxacino sobre las máximas concentraciones plasmáticas, AUC, y otros parámetros de disponibilidad para la R- y S-warfarina detectado en un estudio clínico en el que participaron voluntarios sanos. Del mismo modo, no se observó ningún efecto aparente de la warfarina sobre la absorción y disponibilidad de levofloxacino. No obstante, ha habido informes en el transcurso de la experiencia postcomercialización en pacientes en que levofloxacino ha potenciado los efectos de la warfarina. Las elevaciones del tiempo de protrombina en la fijación concurrente de la warfarina y el uso de levofloxacino han sido asociadas con episodios de sangrado. El tiempo de protrombina, Ratio Internacional Normalizado (INR) u otras pruebas adecuadas de anticoagulación deben ser cuidadosamente monitorizadas si levofloxacino es administrado concomitantemente con la warfarina. Los pacientes deben también ser monitorizados para evidenciar el sangrado *[Ver Reacciones Adversas]*.

Agentes antidiabéticos

Trastornos de la glucosa en sangre, incluyendo hiperglucemia e hipoglucemia han sido reportados en pacientes tratados concomitantemente con las fluoroquinolonas y con un agente antidiabético. Por lo tanto, un monitoreo minucioso de la glucosa en la sangre es recomendado cuando estos agentes son co-administrados [*Ver Advertencias y Precauciones; Reacciones Adversas*].

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

La administración concomitante de un medicamento antiinflamatorio no esteroideo con fluoroquinolonas, incluido levofloxacino, puede aumentar el riesgo de estimulación del SNC y ataques de convulsiones (*Ver Advertencias y Precauciones*).

Teofilina

No hay ningún efecto significativo de levofloxacino sobre las concentraciones plasmáticas, AUC, y otros parámetros de disponibilidad para la teofilina detectado en un estudio clínico en el que participaron voluntarios sanos. Del mismo modo, ningún efecto aparente de la teofilina sobre la absorción y disposición de levofloxacino fue observada. Sin embargo, la administración concomitante de otras fluoroquinolonas con la teofilina ha resultado en la vida media prolongada de eliminación, elevando los niveles séricos de la teofilina y un consiguiente aumento en el riesgo de las reacciones adversas relacionadas con la teofilina en la población de pacientes. Por lo tanto, los niveles de teofilina deben ser cuidadosamente monitoreadas y con ajustes en la dosificación hechos apropiadamente cuando levofloxacino es co-administrada. Las reacciones adversas, incluidas las convulsiones, pueden ocurrir con o sin elevación de los niveles séricos de teofilina [*Ver Advertencias y Precauciones*].

Ciclosporina

No hay ningún efecto significativo de levofloxacino sobre las concentraciones plasmáticas máximas, el AUC, y otros parámetros de disponibilidad para la ciclosporina detectado en un estudio clínico en el que participaron voluntarios sanos. Sin embargo, los niveles séricos elevados de ciclosporina han sido reportados en la población de pacientes cuando se co-administró con algunas otras fluoroquinolonas. La C_{max} y k_e de levofloxacino son ligeramente menores, mientras que T_{max} y $t_{1/2}$ son ligeramente mayores en presencia de ciclosporina de aquellos observados en otros estudios sin medicación concomitante. Las diferencias, sin embargo, no son consideradas clínicamente significativas. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis para levofloxacino o ciclosporina cuando se administran concomitantemente.

Digoxina

No hay ningún efecto significativo de levofloxacino sobre las concentraciones plasmáticas máximas, el AUC, y otros parámetros de disponibilidad para la digoxina detectados en un estudio clínico en el que participaron voluntarios sanos. La absorción de levofloxacino y la disposición cinética fueron similares en presencia o ausencia de la digoxina. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis para levofloxacino o digoxina cuando se administran concomitantemente.

Probenecid y Cimetidina

No hay ningún efecto significativo de probenecid o cimetidina sobre la C_{max} de levofloxacino observado en un estudio clínico en el que participaron voluntarios sanos. El AUC y $t_{1/2}$ de levofloxacino fueron más elevados mientras CL/F y CL_R fueron más bajos durante el tratamiento concomitante de levofloxacino con probenecid o cimetidina comparado con levofloxacino solo. Sin embargo, estos cambios no justifican el ajuste de la dosificación de levofloxacino cuando el probenecid o cimetidina son co-administrados.

Interacciones con pruebas de laboratorio o de diagnóstico

Algunas fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino, pueden producir resultados falsos-positivos detectados en la orina para los opiáceos usando kits de inmunoensayo disponibles comercialmente. La confirmación de las detecciones positivas de los opiáceos por métodos más específicos puede ser necesaria.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

El levofloxacinó no fue teratogénico en ratas a dosis orales tan altas como 810 mg/kg/día, lo que corresponde a 9,4 veces la dosis humana más alta recomendada basada sobre el área superficial relativa del cuerpo. La dosis oral de 810 mg/kg/día en ratas causó una disminución del peso corporal fetal y un aumento de la mortalidad fetal. Ninguna teratogenicidad fue observada en conejos dosificados por vía oral tan altas como 50 mg/kg/día, que corresponde a 1.1 veces la dosis humana más alta recomendada en función a la superficie corporal.

Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Levofloxacinó debe utilizarse durante el embarazo sólo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

La literatura publicada informa que la levofloxacinó está presente en la leche materna después de la administración intravenosa y administración oral. No hay información sobre los efectos de LEVOFLOXACINO en la producción de la leche o el lactante amamantado. Debido a los riesgos potenciales de reacciones adversas graves en lactantes amamantados, para la mayoría de las indicaciones, una mujer lactante puede considerar la posibilidad de extraerse la leche y desechar la leche materna durante el tratamiento con LEVOFLOXACINO y dos días adicionales (cinco vidas medias) después la última dosis. Alternativamente, informe a una mujer en período de lactancia que no se recomienda amamantar durante el tratamiento con LEVOFLOXACINO y durante dos días más (cinco vidas medias) después de la última dosis.

Sin embargo, para el carbunco por inhalación (posterior a la exposición), durante un incidente que provoque la exposición a ántrax, la evaluación de riesgo-beneficio de continuar la lactancia materna mientras la madre (y potencialmente el bebé) está (están) utilizando LEVOFLOXACINO puede ser aceptable. El desarrollo y los beneficios para la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de utilizar LEVOFLOXACINO y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado producido por LEVOFLOXACINO o por la condición materna subyacente.

Uso Pediátrico

Las quinolonas, incluido el levofloxacinó, causan artropatía y osteocondrosis en animales juveniles de varias especies. [Ver *Advertencias y Precauciones*].

Ántraxpor inhalación (Post-Exposición)

Levofloxacinó está indicado en pacientes pediátricos de 6 meses de edad y mayores, para el carbunco por inhalación (post-exposición). La evaluación riesgo-beneficio indica que la administración de levofloxacinó a pacientes pediátricos es apropiada. La seguridad del levofloxacinó en pacientes pediátricos tratados por más de 14 días no ha sido estudiada. [ver *Indicaciones y Uso, Posología y Administración*].

Peste

El levofloxacinó está indicado en pacientes pediátricos de 6 meses de edad y mayores para el tratamiento de la peste, incluyendo la plaga neumónica y septicémica debida a *Yersinia pestis* (*Y. pestis*) y la profilaxis para la plaga. Los estudios de eficacia de levofloxacinó no se pudieron realizar en seres humanos con plaga neumónica por razones éticas y de viabilidad. Por lo tanto, la aprobación de esta indicación se basó en un estudio de eficacia realizado en animales. La evaluación riesgo-beneficio indica que la administración de levofloxacinó a pacientes pediátricos es apropiada [Ver *Indicaciones y Uso, Posología y Administración*]

Eventos adversos:

En ensayos clínicos, 1534 niños (de 6 meses a 16 años de edad) fueron tratados con levofloxacinó oral e intravenoso. Los niños de 6 meses a 5 años de edad recibieron levofloxacinó 10 mg/kg dos veces al día y los niños mayores de 5 años recibieron 10 mg/kg una vez al día (máximo 500 mg por día) durante aproximadamente 10 días.

Un subgrupo de niños en los ensayos clínicos (1340 tratados con levofloxacinó y 893 no tratados con fluoroquinolona) se inscribieron en un estudio prospectivo a largo plazo para evaluar la incidencia en un

protocolo definido de trastornos musculoesqueléticos (artralgia, artritis, tendinopatía, trastorno de marcha) durante 60 días y 1 año después de la primera dosis en el estudio del medicamento. Los niños tratados con levofloxacino han tenido una incidencia significativamente alta de trastornos musculoesqueléticos cuando se compara con los niños no tratados con fluoroquinolonas, como se ve en la Tabla 4.

Tabla 4: Incidencia de trastornos musculoesqueléticos en un ensayo clínico pediátrico

Período de seguimiento	Levofloxacino* N = 1340	No fluoroquinolona* N = 893	Valor p †
60 días	28 (2.1%)	8 (0.9%)	p = 0.038
1 año‡	46 (3.4%)	16 (1.8%)	p = 0.025

*No-Fluoroquinolona: ceftriaxona, amoxicilina/clavulanato, claritromicina

†Prueba Exacta de Fisher de 2 lados

‡ Hubo 1199 niños tratados con levofloxacino* y 804 no tratados con fluoroquinolona que tuvieron una visita de evaluación por un año. Sin embargo, la incidencia de trastornos musculoesqueléticos se calculó utilizando todos los eventos reportados durante el período especificado de todos los niños inscritos independientemente si completaron la visita de evaluación de un año.

La artralgia fue el trastorno músculo-esquelético más frecuente en ambos grupos de tratamiento. La mayoría de los trastornos musculoesqueléticos en ambos grupos involucraron muchas articulaciones que soportan el peso. Los trastornos fueron moderados en 8/46 (17%) niños y leves en 35/46 (76%) niños tratados con levofloxacino y la mayoría fueron tratados con analgésicos. La resolución de la mediana en el tiempo fue de 7 días para los niños tratados con levofloxacino y de 9 para los niños no tratados con fluoroquinolona (aproximadamente el 80% en ambos grupos se solucionó en 2 meses). Ningún niño tenía un trastorno grave o severo y todos los trastornos musculoesqueléticos se resolvieron sin secuelas.

Los vómitos y las diarreas fueron los eventos adversos más frecuentes, que se producen con una frecuencia similar en el tratamiento con levofloxacino y no tratados con fluoroquinolona en los niños.

Además de los eventos reportados en los ensayos clínicos en pacientes pediátricos, los eventos reportados durante los ensayos clínicos adultos o experiencia post-comercialización [Ver *Reacciones Adversas*] puede esperarse también que ocurra en los pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Los pacientes geriátricos están con mayor riesgo de desarrollar trastornos severos del tendón incluyendo la ruptura del tendón cuando inicialmente son tratados con una fluoroquinolona tal como levofloxacino. Este riesgo se incrementa en pacientes que reciben concomitante tratamiento con corticosteroides. La tendinitis o ruptura del tendón puede afectar al Aquiles, la mano, el hombro u otros sitios de tendones y puede ocurrir durante o después de completar el tratamiento; los casos que han sido reportado ocurrieron hasta varios meses después del tratamiento con la fluoroquinolona. La prescripción debe realizarse con cuidado de levofloxacino en pacientes ancianos, especialmente en aquellos con corticosteroides. Los pacientes deben ser informados de este potencial efecto secundario y advertidos que suspendan levofloxacino y se comuniquen con su médico si se presentan algún síntoma de tendinitis o ruptura del tendón [Ver *Advertencias y Precauciones; Reacciones Adversas*].

En los ensayos clínicos de fase 3, de los 1.945 pacientes tratados con levofloxacino (26%) era \geq 65 años de edad. De estos, 1.081 pacientes (14%) tenían entre 65 y 74 años y 864 (12%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias en la seguridad o efectividad entre estos sujetos y los jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas mayores.

Casos de hepatotoxicidad graves y algunos fatales, se han reportado post-comercialización en asociación con levofloxacino. La mayoría de los informes de hepatotoxicidad fatal se produjeron en pacientes mayores de 65 años de edad y la mayoría no estaba asociada con la hipersensibilidad. Levofloxacino debe ser interrumpido inmediatamente si el paciente desarrolla signos y síntomas de hepatitis [Ver *Advertencias y Precauciones*].

Los pacientes mayores pueden ser más susceptibles a los efectos asociados al medicamento sobre el intervalo QT. Por lo tanto, las precauciones deben ser tomadas cuando se usa levofloxacin concomitante con medicamentos que pueden resultar en prolongación del intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de Clase IA o Clase III) o en pacientes con factores de riesgo del torsade de pointes (ej., Prolongación conocida QT, hipocaliemia no corregida) [Ver *Advertencias y Precauciones*].

Las propiedades farmacocinéticas del levofloxacin en adultos jóvenes y adultos mayores no difieren significativamente cuando se considera la clearance de la creatinina. Sin embargo, desde que se conoce que el medicamento es excretado sustancialmente por el riñón, el riesgo de reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes mayores tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida, el cuidado debe ser tomado en la selección de la dosificación, y puede ser útil la monitorización de la función renal.

Insuficiencia renal

La clearance del levofloxacin se reduce sustancialmente y la vida media de la eliminación en el plasma se prolonga sustancialmente en pacientes con insuficiencia renal (la clearance de creatinina <50 mL/min), requiriendo un ajuste de la dosis en estos pacientes para evitar la acumulación. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD) es efectiva en la eliminación del levofloxacin del cuerpo, lo que indica que no se requieren dosis suplementarias de levofloxacin después de la hemodiálisis o la CAPD [ver *Posología y Administración*].

Insuficiencia hepática

Los estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática no han sido realizados. Debido a un alcance limitado del metabolismo del levofloxacin, no se espera que la farmacocinética del levofloxacin se afecte por el deterioro hepático.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

La levofloxacin es un miembro de la clase de agentes antibacterianos de las fluoroquinolonas

Farmacocinética

La farmacocinética de levofloxacin es lineal y predecible después de dosis únicas o múltiples por vía oral o intravenosa.

Las condiciones de estado estacionario se alcanzan dentro de las 48 horas siguientes a una dosis de 500 mg o 750 mg una vez al día. La media \pm DE de las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas alcanzadas después de múltiples regímenes de dosificación oral una vez al día fueron aproximadamente $5,7 \pm 1,4$ y $0,5 \pm 0,2$ mcg / mL después de las dosis de 500 mg, y $8,6 \pm 1,9$ y $1,1 \pm 0,4$ mcg / mL después de las dosis de 750 mg, respectivamente. La media \pm DE de las concentraciones plasmáticas máxima y mínima obtenidas después de dosis múltiples.

Los regímenes intravenosos una vez al día fueron de aproximadamente $6,4 \pm 0,8$ y $0,6 \pm 0,2$ mcg / ml después de la dosis de 500 mg. dosis y $12,1 \pm 4,1$ y $1,3 \pm 0,71$ mcg / ml después de las dosis de 750 mg, respectivamente.

Absorción

Levofloxacin se absorbe rápida y esencialmente por completo después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas generalmente se alcanzan una o dos horas después de administración oral.

La biodisponibilidad de levofloxacin de una tableta de 500 mg y una tableta de 750 mg son ambos aproximadamente en un 99%, lo que demuestra una absorción oral completa de levofloxacin. Siguiendo una dosis intravenosa única de levofloxacin en voluntarios sanos, la media máxima en plasma fue de

6.2 ± 1.0 mcg / mL después de una dosis de 500 mg infundida durante 60 minutos y 11,5 ± 4,0 mcg / ml después de una dosis de 750 mg infundida durante 90 minutos.

Administración oral

La dosis de 500 mg de levofloxacin con alimentos prolonga el tiempo hasta la concentración máxima en aproximadamente 1 hora y disminuye la concentración máxima en aproximadamente un 14% después de la tableta y aproximadamente el 25% después de la administración de la solución oral. Por lo tanto, puede administrarse independientemente de la comida.

El perfil de concentración plasmática de levofloxacin después de la administración intravenosa es similar y comparable en grado de exposición (AUC) a la observada para comprimidos de levofloxacin cuando es igual se administran dosis (mg / mg). Por lo tanto, las vías de administración oral e intravenosa pueden ser considerado intercambiable.

Distribución

El volumen medio de distribución de levofloxacin generalmente varía de 74 a 112 L después de una y múltiples dosis de 500 mg o 750 mg, lo que indica una distribución generalizada en los tejidos corporales. La levofloxacin alcanza sus niveles máximos en los tejidos de la piel y en el líquido de las ampollas de sujetos sanos en aproximadamente 3 horas después de la dosificación. La relación entre la biopsia de tejido cutáneo y el AUC plasmático es de aproximadamente 2 y la relación de AUC de líquido en ampollas a plasma es aproximadamente 1 después de múltiples dosis orales una vez al día.

La levofloxacin también penetra bien en los tejidos pulmonares. Las concentraciones de tejido pulmonar fueron generalmente de 2 a 5 veces mayor que las concentraciones plasmáticas y varió de aproximadamente 2,4 a 11,3 mcg / g durante un período de 24 horas después de una dosis oral única de 500 mg.

In vitro, en un rango clínicamente relevante (1 a 10 mcg / ml) de levofloxacin en suero / plasma concentraciones, levofloxacin se une aproximadamente del 24 al 38% a las proteínas séricas en todas las especies estudiadas, según lo determinado por el método de diálisis de equilibrio. Levofloxacin se une principalmente a la albúmina sérica en humanos. La unión de levofloxacin a las proteínas séricas es independiente del fármaco.

Eliminación

Metabolismo

Levofloxacin es estereoquímicamente estable en plasma y orina y no se invierte metabólicamente para su enantiómero, D-ofloxacin. Levofloxacin sufre un metabolismo limitado en humanos y es principalmente excretado como fármaco inalterado en la orina. Después de la administración oral, aproximadamente el 87% de una dosis administrada se recuperó como fármaco inalterado en la orina en 48 horas, mientras que menos del 4% de la dosis se recuperó en las heces en 72 horas. Menos del 5% de lo administrado.

La dosis se recuperó en la orina como los metabolitos desmetil y N-óxido, los únicos metabolitos identificado en humanos. Estos metabolitos tienen poca actividad farmacológica relevante.

Excreción

La levofloxacin se excreta en gran parte como fármaco inalterado en la orina.

La semivida de eliminación de levofloxacin varía de aproximadamente 6 a 8 horas después de una dosis única o múltiples dosis de levofloxacin administradas por vía oral o intravenosa.

El aclaramiento y el aclaramiento renal varían de aproximadamente 144 a 226 ml / min y de 96 a 142 ml / min, respectivamente. El aclaramiento renal en exceso de la tasa de filtración glomerular sugiere que la secreción tubular de levofloxacin ocurre además de su filtración glomerular.

La administración concomitante de cimetidina o probenecid da como resultado aproximadamente un 24% y un 35% reducción del aclaramiento renal de levofloxacino, respectivamente, lo que indica que la secreción de levofloxacino se produce en el túbulo proximal renal.

Poblaciones específicas

Pacientes geriátricos

No existen diferencias significativas en la farmacocinética de levofloxacino entre jóvenes y ancianos. El ajuste de la dosis basado solo en la edad no es necesario.

Pacientes pediátricos

La farmacocinética de levofloxacino después de una dosis intravenosa única de 7 mg / kg fue investigado en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los 6 meses y los 16 años. Pacientes pediátricos eliminó la levofloxacina más rápido que los pacientes adultos, lo que resultó en exposiciones plasmáticas más bajas que los adultos para una dosis dada de mg / kg. Los análisis farmacocinéticos posteriores predijeron que un régimen de dosificación de 8 mg / kg cada 12 horas (sin exceder 250 mg por dosis) para pacientes pediátricos de 6 meses a 17 años alcanzarían exposiciones plasmáticas en estado estacionario comparables (AUC 0-24 y C max) a los observados en pacientes adultos a los que se les administró 500 mg de levofloxacino una vez cada 24 horas.

Levofloxacino comprimido sólo puede ser administrado a pacientes pediátricos con ántrax por inhalación (post-exposición) o peste que pesen 30 kg o más debido a las limitaciones de la disponibilidad.

Sujetos masculinos y femeninos

No existen diferencias significativas en la farmacocinética de levofloxacino entre hombres y mujeres, cuando se tienen en cuenta las diferencias de los sujetos en el aclaramiento de creatinina.

Grupos raciales o étnicos

El aclaramiento renal y el volumen aparente de distribución no se vieron afectados por la raza de los sujetos.

Pacientes con insuficiencia renal

El aclaramiento de levofloxacino se reduce sustancialmente y la vida media de eliminación plasmática es sustancialmente prolongado en pacientes adultos con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <50 ml / min), lo que requiere un ajuste de la dosis en estos pacientes para evitar la acumulación.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática. Debido al grado limitado del metabolismo de levofloxacino, no se espera la farmacocinética de levofloxacino verse afectado por insuficiencia hepática.

Pacientes con infección bacteriana

La farmacocinética de levofloxacino en pacientes con enfermedades bacterianas graves adquiridas en la comunidad, las infecciones son comparables a las observadas en sujetos sanos.

MICROBIOLOGIA

Mecanismo de acción

La levofloxacina es el isómero L del racemato, ofloxacina, un agente antimicrobiano quinolónico. La actividad antibacteriana de la ofloxacina reside principalmente en el isómero L. El mecanismo de acción de levofloxacina y otras fluoroquinolonas antimicrobianas implican la inhibición de bacterias

topoisomerasa IV y ADN girasa (ambas son topoisomerasas de tipo II), se requieren enzimas para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN.

Resistencia

La resistencia a las fluoroquinolonas puede surgir a través de mutaciones en regiones definidas de la ADN girasa o topoisomerasa IV, denominadas regiones determinantes de resistencia a quinolonas (QRDR), o mediante salida alterada.

Las fluoroquinolonas, incluida la levofloxacin, difieren en la estructura química y el modo de acción de aminoglucósidos, macrólidos y antibióticos β -lactámicos, incluidas las penicilinas. Fluoroquinolonas, por tanto, puede ser activo contra bacterias resistentes a estos antimicrobianos.

La resistencia a levofloxacin debido a una mutación espontánea in vitro es una ocurrencia rara (rango: 10^{-9} a 10^{-10}). Se ha observado resistencia cruzada entre levofloxacin y algunas otras fluoroquinolonas, algunos microorganismos resistentes a otras fluoroquinolonas pueden ser susceptibles a levofloxacin.

Actividad antimicrobiana

Levofloxacin tiene actividad in vitro contra bacterias Gram negativas y Gram positivas. Se ha demostrado que la levofloxacin es activa contra la mayoría de los aislados de las siguientes bacterias tanto en Infecciones in vitro y clínicas.

Bacterias aerobias

Bacterias grampositivas
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (cepas aisladas sensibles a la meticilina)
Staphylococcus epidermidis (cepas aisladas sensibles a la meticilina)
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus pneumoniae (incluidas las cepas aisladas resistentes a múltiples fármacos [MDRSP])
Streptococcus pyogenes

Bacterias Gram-negativo

Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Klebsiella pneumoniae
Legionella pneumophila
Moraxella catarrhalis
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Otros microorganismos

Chlamydomphila pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae

TOXICOLOGÍA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

En un bioensayo en ratas, la levofloxacin no mostró potencial carcinogénico después de una administración dietética durante 2 años; la dosis más alta (100 mg / kg / día) fue 1,4 veces la máxima Dosis humana recomendada (MRHD) (750 mg) después de la normalización para el área de superficie corporal total.

La levofloxacin no acortó el tiempo hasta el desarrollo tumoral de los tumores cutáneos inducidos por UV en ratones albinos sin pelo (Skh-1) a cualquier nivel de dosis de levofloxacin y, por lo tanto, no se cancerígeno en las condiciones de este estudio. Concentraciones de levofloxacin dérmica en sujetos sin pelo, los ratones variaron de 25 a 42 mcg / g al nivel de dosis más alto de levofloxacin (300 mg / kg / día) usado en el estudio de fotocarcinogenicidad. En comparación, las concentraciones de levofloxacin dérmica en humanos sujetos que recibieron 750 mg de Levofloxacin promediaron aproximadamente 11,8 mcg / g en C max.

La levofloxacin no fue mutagénica en los siguientes ensayos: Ensayo de mutación bacteriana de Ames (S. typhimurium y E. coli), ensayo de mutación directa CHO / HGPRT, prueba de micronúcleo de ratón, prueba letal dominante en ratón, ensayo de síntesis de ADN no programado en rata y ensayo de intercambio de cromátidas. Fue positivo en la aberración cromosómica in vitro (línea celular CHL) y ensayos de intercambio de cromátidas hermanas (línea celular CHL / IU).

Levofloxacin no causó deterioro de la fertilidad o la función reproductiva en ratas a dosis orales tan alto como 360 mg / kg / día, correspondiente a 4,2 veces la MRHD y dosis intravenosas tan altas como 100 mg / kg / día, correspondiente a 1,2 veces la MRHD después de la normalización para el cuerpo total del área de superficie.

SOBREDOSIS

En el caso de una sobredosis aguda, el estómago debe ser vaciado. El paciente debe ser observado y mantener una hidratación adecuada. El levofloxacin no se elimina eficazmente mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Levofloxacin presenta un bajo potencial de toxicidad aguda. Los ratones, ratas, perros y monos mostraron los siguientes signos clínicos después de recibir una sola dosis alta de levofloxacin: ataxia, ptosis, disminución de la actividad locomotora, disnea, postración, temblores y convulsiones. Las dosis superiores a 1500 mg/kg por vía oral produjeron una mortalidad significativa en roedores.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o al Centro Nacional De Toxicología en el Hospital del Trauma Prof. Dr. Manuel Giagni; sito en Avda. Gral. Santos y T. S. Mongelos. Tel: (021) 220 – 418. Asunción – Paraguay.

PERIODO DE VALIDEZ

No utilizar en una fecha posterior a la indicada en la caja del producto.

Estos medicamentos deben ser usados únicamente por prescripción médica y no podrán repetirse sin nueva indicación del médico.

En el caso del uso de estos medicamentos sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos o efectos indeseables será de exclusiva responsabilidad de quien lo consuma.

BIBLIOGRAFIA

Ficha técnica de levofloxacin comprimidos publicado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) [en línea] <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Levaquin-Label.pdf> (Revisión 26/08/2021)

Distribuido en Paraguay por DISFAR S.R.L., Andrade 1978, Asunción- Paraguay, por cuenta de Laboratorios Saval S.A., Av. Eduardo Frei Montalva 4600, Renca, Santiago, Chile.

Fabricado como producto terminado por QUIMFA S.A, Av. Primer Presidente N°1.736 c/Yrendagué, Asunción-Paraguay para DISFAR S.R.L

Bolivia: Importado y distribuido por Farmaval Bolivia S.R.L., Av. Beni entre 4to y 5to anillo Urb. Canada Dry, C/ María Luisa Castro N° 28, Santa Cruz – Bolivia. Teléfonos 3115952 – 3413403.

República Dominicana: Titular DISFAR S.R.L. Paraguay, por cuenta de **Laboratorios Saval S.A.**

Panamá: Panamá: EUROFLOXA® 500 y 750 Comprimidos recubiertos: Contiene Lactosa, si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto; esto es, esencialmente “exento de sodio”. **EUROFLOXA® 500 Comprimidos recubiertos:** Contiene colorante Amarillo FD&C N°6, puede provocar reacciones de tipo alérgico.

PRESENTACIÓN

EUROFLOXA® Comprimidos Recubiertos 500 mg

Estuche impreso que contiene blisters con 10 Comprimidos.

EUROFLOXA® Comprimidos Recubiertos 750 mg

Estuche impreso que contiene blisters con 10 Comprimidos.

Es posible que no todas las presentaciones de **EUROFLOXA®** estén disponibles en todos los países.

® Marca Registrada