**LEVOFLOX**

**LEVOFLOXACINA**

Venta Bajo Receta Simple Archivada Solución Oral/Solución Inyectable/Comprimidos Recubiertos

Industria Paraguaya V.A.: Intravenosa por Perfusión /Oral

LEVOFLOX

LEVOFLOXACINA 500 mg/20mL

FORMULA:

Cada mL contiene:

Levofloxacina (Equiv. a 25,6 mg de Levofloxacina hemihidrato)...............................25 mg.

Excipientes.....................................................................................................................c.s.p.

LEVOFLOX 500

LEVOFLOXACINA 500 mg/100 mL

FORMULA:

Cada 100 mL contiene:

Levofloxacina (Equiv. a 512,46 mg de Levofloxacina hemihidrato)............................ 500 mg.

Excipientes.................................................................................................................... c.s.p.

LEVOFLOX 500

LEVOFLOXACINA 500 mg

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Levofloxacina (Equiv. a 512,46 mg de Levofloxacina hemihidrato)............................ 500 mg.

Excipientes.................................................................................................................... c.s.p.

LEVOFLOX 750

LEVOFLOXACINA 750 mg/100 mL

FORMULA:

Cada 100 mL contiene:

Levofloxacina (Equiv. a 768,69 mg de Levofloxacina hemihidrato)............................ 750 mg.

Excipientes.................................................................................................................... c.s.p.

LEVOFLOX 750

LEVOFLOXACINA 750 mg

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Levofloxacina (Equiv. a 768,69 mg de Levofloxacina hemihidrato)............................ 750 mg.

Excipientes.................................................................................................................... c.s.p.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Fluoroquinolona, antibiótico sintético de amplio espectro.

MECANISMO DE ACCIÓN Y DATOS FARMACOCINÉTICOS:

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Fluoroquinolonas. Código ATC: J01MA12.

Mecanismo de Acción

Levofloxacina es el isómero L del racemato, ofloxacina, un agente antimicrobiano de quinolona. La actividad antibacteriana de la ofloxacina reside principalmente en el isómero L. El mecanismo de acción de Levofloxacina y otros antimicrobianos fluoroquinolónicos implica la inhibición de la topoisomerasa IV bacteriana y la girasa de ADN (ambas son topoisomerasas tipo II), enzimas necesarias para la replicación, la transcripción, la reparación y la recombinación del ADN.

Absorción

Levofloxacina se absorbe rápida y esencialmente por completo después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas generalmente se alcanzan una o dos horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de Levofloxacina comprimidos de 500 mg y un comprimido de 750 mg de LEVOFLOX son aproximadamente del 99%, lo que demuestra la absorción oral completa de Levofloxacina. Después de una única dosis intravenosa de LEVOFLOX, la concentración plasmática máxima promedio ± SD alcanzada es 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. Las formulaciones de LEVOFLOX Solución Oral y comprimido son bioequivalentes.

La farmacocinética de Levofloxacina es lineal y predecible después de regímenes de dosis orales o IV únicos o múltiples. Las condiciones de estado estable se alcanzan dentro de las 48 horas siguientes a un régimen de dosificación de 500 mg o 750 mg una vez al día. Las concentraciones plasmáticas medias máximas y mínimas alcanzadas después de múltiples regímenes de dosificación oral una vez al día fueron aproximadamente 5,7 ± 1,4 y 0,5 ± 0,2 mcg/mL después de las dosis de 500 mg, y 8,6 ± 1,9 y 1,1 ± 0,4 mcg/ mL después del 750 mg de dosis, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas media ± desviación estándar y mínima alcanzadas después de múltiples regímenes IV una vez al día fueron aproximadamente 6.4 ± 0.8 y 0.6 ± 0.2 mcg/ mL después de las dosis de 500 mg, y 12.1 ± 4.1 y 1.3 ± 0.71 mcg/ mL después de 750 mg dosis, respectivamente. La administración oral de una dosis de 500 mg de LEVOFLOX con alimentos prolonga el tiempo hasta la concentración máxima en aproximadamente 1 hora y disminuye la concentración máxima en aproximadamente un 14% después del comprimido y aproximadamente un 25% después de la administración de la solución oral. Por lo tanto, las comprimidos LEVOFLOX se pueden administrar sin importar los alimentos. Se recomienda que la Solución oral LEVOFLOX se tome 1 hora antes o 2 horas después de comer.

Distribución

El volumen medio de distribución de Levofloxacina generalmente varía de 74 a 112 L después de dosis únicas y múltiples de 500 mg o 750 mg, lo que indica una distribución generalizada en los tejidos corporales. Levofloxacina alcanza sus niveles máximos en los tejidos de la piel y en el fluido de la ampolla de pacientes aproximadamente 3 horas después de la dosificación. La relación de biopsia de tejido cutáneo a AUC en plasma es de aproximadamente 2 y la relación AUC de plasma de ampolla es aproximadamente 1 después de la administración oral múltiple una vez al día de dosis de 750 mg y 500 mg de LEVOFLOX, respectivamente, a pacientes.

Levofloxacina también penetra bien en los tejidos pulmonares. Las concentraciones de tejido pulmonar fueron generalmente de 2 a 5 veces mayores que las concentraciones plasmáticas y variaron 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 las concentraciones de Levofloxacina en suero/plasma, Levofloxacina se une aproximadamente al 24-38% a las proteínas séricas en todas las especies estudiadas, según lo determina el método de diálisis en equilibrio. Levofloxacina se une principalmente a la albúmina sérica en humanos. La unión de Levofloxacina a proteínas séricas es independiente de la concentración del fármaco.

Metabolismo

La Levofloxacina es estereoquímicamente estable en plasma y orina y no se invierte metabólicamente en su enantiómero, D-ofloxacina. Levofloxacina experimenta un metabolismo limitado en humanos y se excreta principalmente como fármaco inalterado en la orina. Después de la administración oral, aproximadamente el 87% de la 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 una dosis administrada se recuperó en la orina como los metabolitos de desmetilo y N-óxido, los únicos metabolitos identificados en humanos. Estos metabolitos tienen poca actividad farmacológica relevante.

Excreción

La Levofloxacina se excreta principalmente como fármaco inalterado en la orina. La vida media de eliminación plasmática media de Levofloxacina oscila entre aproximadamente 6 y 8 horas después de la administración de dosis únicas o múltiples de Levofloxacina por vía oral o intravenosa. El aclaramiento corporal total medio aparente y el aclaramiento renal varían de aproximadamente 144 a 226 mL/min y 96 a 142 mL /min, respectivamente. El aclaramiento renal por encima de la tasa de filtración glomerular sugiere que la secreción tubular de Levofloxacina ocurre además de su filtración glomerular. La administración concomitante de cimetidina o probenecid produce una reducción de aproximadamente 24% y 35% en el aclaramiento renal de Levofloxacina, respectivamente, lo que indica que la secreción de Levofloxacina ocurre en el túbulo proximal renal. No se encuentran cristales de Levofloxacina en muestras de orina recién recolectadas de pacientes que reciben LEVOFLOX

Geriátrico

No existen diferencias significativas en la farmacocinética de Levofloxacina entre pacientes jóvenes y ancianos cuando se toman en consideración las diferencias en el aclaramiento de creatinina. La absorción del fármaco parece no verse afectada por la edad. No es necesario ajustar la dosis de LEVOFLOX según la edad. (Ver Uso en poblaciones específicas).

Pediatría

Los pacientes pediátricos eliminan la Levofloxacina más rápido que los pacientes adultos, lo que resulta 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 (que no exceda los 250 mg por dosis) para pacientes pediátricos de 6 meses a 17 años alcanzaría exposiciones plasmáticas estables comparables (AUC0-24 y Cmax) a los observados en pacientes adultos administraron 500 mg de Levofloxacina una vez cada 24 horas.

Género

No existen diferencias significativas en la farmacocinética de Levofloxacina entre pacientes masculinos y femeninos cuando se tienen en cuenta las diferencias en el aclaramiento de creatinina

La absorción del fármaco parece no verse afectada por el sexo de los pacientes. El ajuste de la dosis basado solo en el sexo no es necesario.

Raza

El aclaramiento corporal total aparente y el volumen aparente de distribución no se ven afectados por la raza de los pacientes.

Insuficiencia renal

El aclaramiento de Levofloxacina se reduce sustancialmente y la semivida de eliminación plasmática se prolonga sustancialmente en pacientes adultos con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <50 mL/min), lo que requiere un ajuste de la dosis en dichos pacientes para evitar la acumulación. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD) son eficaces en la eliminación de Levofloxacina del organismo, lo que indica que no se requieren dosis suplementarias de LEVOFLOX luego de la hemodiálisis o el CAPD. (Ver Posología, uso en poblaciones específicas)

Deterioro Hepático

Debido a la extensión limitada del metabolismo de Levofloxacina, no se espera que la farmacocinética de Levofloxacina se vea afectada por insuficiencia hepática.

Infección Bacteriana

La farmacocinética de Levofloxacina en pacientes con infecciones bacterianas graves adquiridas en la comunidad es comparable a la observada en personas sanas.

Microbiología

Mecanismo de Resistencia

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

Las fluoroquinolonas, incluida Levofloxacina, difieren en la estructura química y el modo de acción de los aminoglucósidos, los macrólidos y los antibióticos β-lactámicos, incluidas las penicilinas. Las fluoroquinolonas pueden, por lo tanto, ser activas contra las bacterias resistentes a estos antimicrobianos.

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

Actividad in vitro e in vivo

Levofloxacina tiene actividad in vitro contra bacterias Gram-negativas y Gram-positivas.

Levofloxacina ha demostrado ser activa contra la mayoría de los aislados de las siguientes bacterias, tanto in vitro como en infecciones clínicas, tal como se describe en Indicaciones y uso:

Bacteria Gram-Positivas

-Enterococcus faecalis

-Staphylococcus aureus (aislamientos susceptibles a la meticilina)

-Staphylococcus epidermidis (aislamientos susceptibles a la meticilina)

-Staphylococcus saprophytics

-Streptococcus pneumoniae (incluyendo aislamientos resistentes a múltiples drogas [MDRSP]1)

-Streptococcus pyogenes

Bacterias Gram-Negativas

-Enterobacter cloacae

-Escherichia coli

-Haemophilus influenzae

-Haemophilus parainfluenzae

-Klebsiella pneumoniae

1 Los aislados de MDRSP (Streptococcus pneumoniae resistente a múltiples fármacos) son aislados resistentes a dos o más de los siguientes antibióticos: penicilina (CMI ≥2 mcg/mL), cefalosporinas de segunda generación, por ejemplo, cefuroxima; macrólidos, tetraciclinas y trimetoprim/sulfametoxazol.

-Legionella pneumophila

-Moraxella catarrhalis

-Proteus mirabilis

-Pseudomonas aeruginosa

-Serratia marcescens

Otras Bacterias

-Chlamydophila pneumoniae

-Mycoplasma pneumoniae

Los siguientes datos in vitro están disponibles, pero se desconoce su importancia clínica: la levofloxacina presenta concentraciones inhibitorias mínimas in vitro (valores MIC) de 2 mcg / mL o menos frente a la mayoría (≥90%) de los aislamientos de los siguientes microorganismos; sin embargo, la seguridad y eficacia de LEVOFLOX en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a estas bacterias no se han establecido en ensayos clínicos adecuados y bien controlados.

Bacterias Gram-Positivas

-Staphylococcus haemolyticus

-β-hemolytic Streptococcus (Grupo C/F)

-β-hemolytic Streptococcus (Grupo G)

-Streptococcus agalactiae

-Streptococcus milleri

-Estreptococos del grupo Viridans

-Bacillus anthracis

Bacterias Gram-Negativas

-Acinetobacter baumannii

-Acinetobacter lwoffii

-Bordetella pertussis

-Citrobacter koseri

-Citrobacter freundii

-Enterobacter aerogenes

-Enterobacter sakazakii

-Klebsiella oxytoca

-Morganella morganii

-Pantoea agglomerans

-Proteus vulgaris

-Providencia rettgeri

-Providencia stuartii

-Pseudomonas fluorescens

-Yersinia pestis

Bacterias Grampositivas Anaeróbicas

-Clostridium perfringens

Pruebas de Susceptibilidad

Cuando esté disponible, el laboratorio de microbiología clínica deberá proporcionar al médico los resultados de las pruebas de susceptibilidad in vitro para los medicamentos antimicrobianos utilizados en los hospitales residentes, como informes periódicos que describen el perfil de susceptibilidad de los patógenos nosocomiales y adquiridos en la comunidad. Estos informes deberían ayudar al médico a seleccionar un medicamento antibacteriano para el tratamiento.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos y mantener la efectividad de LEVOFLOX y otros medicamentos antibacterianos, LEVOFLOX debe usarse solo para tratar o prevenir las infecciones que sean probadas o se sospeche fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando se dispone de información de cultivo y susceptibilidad, deben considerarse al seleccionar o modificar la terapia antibacteriana. En ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

LEVOFLOX Comprimidos/ Inyección y Solución Oral está indicada para el tratamiento de adultos (≥18 años de edad) con infecciones leves, moderadas y graves causadas por aislamientos susceptibles de los microorganismos designados en las condiciones enumeradas. La inyección de LEVOFLOX está indicada cuando la administración intravenosa es una vía de administración ventajosa para el paciente (por ejemplo, el paciente no puede tolerar una forma de dosificación oral).

Prueba de cultivo y susceptibilidad

Se deben realizar pruebas apropiadas de cultivo y susceptibilidad antes del tratamiento para aislar e identificar los organismos que causan la infección y determinar su susceptibilidad a la Levofloxacina (ver Microbiología). La terapia con LEVOFLOX puede iniciarse antes de que se conozcan los resultados de estas pruebas; una vez que los resultados estén disponibles, se debe seleccionar la terapia apropiada.

Al igual que con otros medicamentos de esta clase, algunos aislados de Pseudomonas aeruginosa pueden desarrollar resistencia con bastante rapidez durante el tratamiento con LEVOFLOX. Las pruebas de cultivo y susceptibilidad realizadas periódicamente durante la terapia proporcionarán información sobre la susceptibilidad continuada de los patógenos al agente antimicrobiano y también la posible aparición de resistencia bacteriana.

Neumonía Nosocomial

LEVOFLOX está indicado para el tratamiento de la neumonía nosocomial por Staphylococcus aureus sensible a meticilina, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae o Streptococcus pneumoniae. La terapia adyuvante debe usarse según lo indicado clínicamente. Cuando Pseudomonas aeruginosa es un patógeno documentado o presunto, se recomienda el tratamiento combinado con una β-lactama anti-pseudomonal.

Neumonía Adquirida en la Comunidad: Régimen de Tratamiento de 7 a 14 Días

LEVOFLOX está indicado para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad debido a Staphylococcus aureus susceptible a la meticilina, Streptococcus pneumoniae (incluyendo Streptococcus pneumoniae resistente a múltiples medicamentos [MDRSP]), Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Chlamydophila pneumoniae , Legionella pneumophila o Mycoplasma pneumoniae (ver Posología y Modo de Uso)

Los aislados de MDRSP son aislados resistentes a dos o más de los siguientes antibacterianos: penicilina (CMI ≥2 mcg/mL), cefalosporinas de segunda generación, por ejemplo, cefuroxima, macrólidos, tetraciclinas y trimetoprima/sulfametoxazol.

Neumonía Adquirida en la Comunidad: Régimen de Tratamiento de 5 Días

LEVOFLOX está indicado para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad debido a Streptococcus pneumoniae (excluyendo los aislados resistentes a múltiples medicamentos [MDRSP]), Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Mycoplasma pneumoniae o Chlamydophila pneumoniae (ver Posología y Modo de Uso)

Sinusitis Bacteriana Aguda: Regímenes de Tratamiento de 5 Días y 10-14 Días

LEVOFLOX está indicado para el tratamiento de la sinusitis bacteriana aguda (ABS) debida a Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae o Moraxella catarrhalis

Debido a que las fluoroquinolonas, incluyendo LEVOFLOX, se han asociado con reacciones adversas graves [Ver Precauciones y Advertencias) y para algunos pacientes ABS es autolimitante, reserve LEVOFLOX para el tratamiento de ABS en pacientes que no tienen opciones de tratamiento alternativas.

Exacerbación Bacteriana Aguda de la Bronquitis Crónica

LEVOFLOX está indicado para el tratamiento de la exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica (ABECB) debido a Staphylococcus aureus sensible a la meticilina, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae o Moraxella catarrhalis.

Infecciones Complicadas de la Piel y Estructura de la Piel

LEVOFLOX está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel debido a Staphylococcus aureus sensible a meticilina, Enterococcus faecalis, Streptococcus pyogenes o Proteus mirabilis

Infecciones de la Piel y de la Estructura de la Piel no Complicadas

LEVOFLOX está indicado para el tratamiento de infecciones no complicadas de la piel y de la estructura de la piel (leves a moderadas) que incluyen abscesos, celulitis, furúnculos, impétigo, pioderma, infecciones de heridas debido a Staphylococcus aureus sensible a la meticilina o Streptococcus pyogenes.

Prostatitis Bacteriana Crónica

LEVOFLOX está indicado para el tratamiento de la prostatitis bacteriana crónica causada por Escherichia coli, Enterococcus faecalis o Staphylococcus epidermidis susceptible a la meticilina

Infecciones Complicadas del Tracto Urinario: Régimen de Tratamiento de 5 Días

LEVOFLOX está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario causadas por Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae o Proteus mirabilis

Infecciones Complicadas del Tracto Urinario: Régimen de Tratamiento de 10 días

LEVOFLOX está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario (de leves a moderadas) 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

LEVOFLOX está indicado para el tratamiento de la pielonefritis aguda causada por Escherichia coli, incluyendos los casos con bacteriemia concurrente

Infecciones No Complicadas del Tracto Urinario

LEVOFLOX está indicado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario no complicadas (de leves a moderadas) causadas por Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae o Staphylococcus saprophyticus.

Ántrax por Inhalación (Post-Exposición)

LEVOFLOX está indicado para el carbunco por inhalación (post-exposición) para reducir la incidencia o la progresión de la enfermedad luego de la exposición al Bacillus anthracis en aerosol. La efectividad de LEVOFLOX se basa en las concentraciones plasmáticas logradas en humanos, un criterio de valoración indirecto, razonablemente probable para predecir el beneficio clínico. LEVOFLOX no se ha probado en humanos para la prevención posterior a la exposición del ántrax por inhalación. No se ha estudiado la seguridad de LEVOFLOX en adultos durante períodos de terapia más allá de los 28 días o en pacientes pediátricos durante períodos de terapia más allá de los 14 días. La terapia prolongada con LEVOFLOX solo se debe usar cuando el beneficio supere el riesgo (ver Posología y Modo de Uso)

Plaga

LEVOFLOX está indicado para el tratamiento de la peste, incluida la peste neumónica y septicémica, debido a Yersinia pestis (Y. pestis) y la profilaxis para la peste en adultos y pacientes pediátricos, de 6 meses de edad o más. (Ver Posología y Modo de Uso)

POSOLOGÍA Y MODO DE USO:

Dosis en pacientes adultos con función renal normal

Comprimidos o Solución oral

La dosis habitual de LEVOFLOX Comprimidos o Solución oral es de 250 mg, 500 mg o 750 mg administrados por vía oral cada 24 horas, según lo indicado por la infección y se describe en la Tabla 3.

Inyectable

La dosis habitual de LEVOFLOX Inyección es de 250 mg o 500 mg administrados por infusión lenta durante 60 minutos cada 24 horas o 750 mg administrados por infusión lenta durante 90 minutos cada 24 horas, según lo indicado por la infección y descrito en la Tabla 3.

Estas recomendaciones se aplican a pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 50 mL/min. Para pacientes con aclaramiento de creatinina <50 mL/min, se requieren ajustes en el régimen de dosificación (Ver Posologia)

Tabla 3: Dosificación en Pacientes Adultos con Función Renal Normal (aclaramiento de creatinina ≥ 50 mL/min)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tipo de Infección \*** | **Dosificado cada 24 horas** | **Duración (Días)†** |
| Neumonía Nosocomial | 750 mg | 7–14 |
| Neumonía Adquirida en la Comunidad ‡ | 500 mg | 7–14 |
| Neumonía Adquirida en la Comunidad § | 750 mg | 5 |
| Infecciones Complicadas de la Piel y la Estructura de la Piel (SSSI) | 750 mg | 7–14 |
| SSSI Sin Complicaciones | 500 mg | 7–10 |
| Prostatitis Bacteriana Crónica | 500 mg | 28 |
| Ántrax por Inhalación (Post Exposición), Pacientes Adultos y Pediátricos> 50 kg Þ,ß Pacientes Pediátricos <50 kg y ≥ 6 Meses de  Edadþ,ß | 500 mg  ver la Tabla 2 a continuación | 60ß  60ß |
| Peste, pacientes adultos y pediátricos> 50 kg à Pacientes Pediátricos <50 kg y ≥ 6 meses de edad | 500 mg  ver la Tabla 2 a continuación | 10 a 14  10 a 14 |
| Infección Complicada del Tracto Urinario (cUTI) o Pielonefritis Aguda (AP)¶ | 750 mg | 5 |
| Infección Complicada del Tracto Urinario (cUTI) o Pielonefritis Aguda (AP)# | 250 mg | 10 |
| Infección del Tracto Urinario No Complicada | 250 mg | 3 |
| Exacerbación Bacteriana Aguda de la Bronquitis Crónica (ABECB) | 500 mg | 7 |
| Sinusitis Bacteriana Aguda (ABS) | 750 mg | 5 |
|  | 500 mg | 10–14 |

\* Debido a los patógenos designados (Ver Indicaciones y uso)

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

‡ Debido a la susceptibilidad a la meticilina *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae* (incluyendos aislamientos resistentes a múltiples fármacos [MDRSP]), *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis,*  *Chlamydophila pneumoniae, Legionella pneumophila,*o *Mycoplasma pneumoniae [ver Indicaciones y uso].*

§ Debido a *Streptococcus pneumoniae* (excluyendo aislamientos multi fármaco-resistentes [MDRSP]), *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae,*

*Mycoplasma pneumoniae, o Chlamydophila pneumoniae [ver Indicaciones y uso].*

¶ Este régimen está indicado para cUTI debido a *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis* y AP debido a *E. coli,* incluyendo casos con bacteriemia concurrente.

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

Þ La administración del medicamento debe comenzar tan pronto como sea posible después de una exposición sospechosa o confirmada a un aerosol. *B. anthracis.* Esta indicación se basa en un punto final sustituto. Las concentraciones plasmáticas de Levofloxacina logradas

Dosificación en Pacientes Pediátricos

La dosificación en pacientes pediátricos ≥ 6 meses de edad se describe a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4: Dosificación en pacientes pediátricos ≥ 6 meses de edad

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tipo de Infección \*** | **Dosis** | **Frec. Uno cada** | **Duración** |
| Ántrax por inhalación (post | -exposición)‡,§ | |  |
| Pacientes pediátricos > 50 kg | 500 mg | 24 hr | 60 dias § |
| Pacientes pediátricos < 50 kg y> 6 meses de edad | 8 mg/kg (sin exceder 250 mg por dosis) | 12 hr | 60 dias s§ |
| Plagua¶ |  | |  |
| Pacientes pediátricos> 50 kg | 500 mg | 24 hr | 10 a 14 dias |
| Pacientes pediátricos <50 kg y> 6 meses de edad | 8 mg/kg (sin    exceder 250 mg por dosis) | 12 hr | 10 a 14 dias |

\* Debido a *Bacillus anthracis [ver Indicaciones y uso]* y *Yersinia pestis [ver Indicaciones y uso].*

1. La terapia secuencial (intravenosa a oral) puede ser instituida a discreción del médico.
2. La administración del medicamento debe comenzar tan pronto como sea posible después de la exposición sospechada o confirmada a B. anthracis en forma de aerosol. Esta indicación se basa en un punto fin al sustituto. Las concentraciones plasmáticas de Levofloxacina alcanzadas en humanos son razonablemente probables para predecir el beneficio clínico
3. No se ha estudiado la seguridad de LEVOFLOX en pacientes pediátricos durante períodos de terapia más allá de los 14 días. Se ha observado una mayor incidencia de eventos adversos musculoesqueléticos en comparación con los con troles en pacientes pediátricos. La terapia prolongada con LEVOFLOX solo se debe usar cuando el beneficio supere el riesgo. ¶

La administración de medicamentos debe comenzar tan pronto

como sea posible después de una exposición sospechosa o

confirmada a *Yersinia pestis.*

Ajuste de la Dosis en Adultos con Deterioro Renal

Administre LEVOFLOX con precaución en presencia de insuficiencia renal. Se debe realizar una observación clínica cuidadosa y estudios de laboratorio apropiados antes y durante el tratamiento, ya que la eliminación de Levofloxacina puede verse reducida.

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

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <50 mL/min), es necesario ajustar la pauta posológica para evitar la acumulación de Levofloxacina o debido a la disminución del aclaramiento. (Ver Uso en poblaciones específicas).

La Tabla 5 muestra cómo ajustar la dosis en función del aclaramiento de creatinina.

Tabla 5: Ajuste de la Dosis en Pacientes Adultos con Insuficiencia Renal (aclaramiento de creatinina <50 mL/min)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Dosificación en función renal normal cada 24 horas** | **Nivel de creatinina de 20 a 49 mL/min** | **Liberación de**  **creatinina de 10 a 19 mL/min** | **Hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria crónica (DPAC)** |
| 750 mg | 750 mg cada 48 horas | Dosis inicial de 750 mg, luego 500 mg cada 48 horas | Dosis inicial de 750 mg, luego 500 mg cada 48 horas |
| 500 mg | 500 mg de dosis  inicial, luego 250 mg cada 24 horas | 500 mg de dosis inicial, luego 250 mg cada 48 horas | 500 mg de dosis inicial, luego 250 mg cada 48 horas |
| 250 mg | No se requiere ajuste de dosis | 250 mg cada 48 ho ras. Si se trata una IU no complicada, no se requiere ajuste de dosis | No hay información disponible sobre el ajuste de dosificación |

Modo de uso

Preparación del Producto intravenoso.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Debido a que solo se dispone de datos limitados sobre la compatibilidad de LEVOFLOX Inyección con otras sustancias intravenosas, los aditivos u otros medicamentos no se deben agregar a LEVOFLOX Inyección, ni se deben infundir simultáneamente a través de la misma vía intravenosa. Si se usa la misma vía intravenosa para la infusión secuencial de varios medicamentos diferentes, la línea debe enjuagarse antes y después de la infusión de LEVOFLOX Inyección con una solución de infusión compatible con LEVOFLOX Inyección y con cualquier otro medicamento administrado a través de esta línea común.

LEVOFLOX inyectable (20 mL) en viales

Los viales de un solo uso requieren dilución antes de la administración.

LEVOFLOX Inyección se suministra en viales de un solo uso que contienen una solución concentrada de levofloxacina con el equivalente a 500 mg (vial de 20 mL) de levofloxacina. Los viales de 20 mL contiene 25 mg de levofloxacino / mL. Estos viales de uso único se deben diluir aún más con una solución adecuada antes de la administración intravenosa. La concentración de la solución diluida resultante debe ser de 5 mg / mL antes de la administración.

Soluciones intravenosas compatibles: Cualquiera de las siguientes soluciones intravenosas se puede usar para preparar una solución de levofloxacina de 5 mg / mL con los valores de pH aproximados:

Tabla 6

|  |  |
| --- | --- |
| **Fluidos Intravenosos** | **pH de la solución de *Levoflox* I.V. de 5 mg/mL** |
| Inyección de Cloruro de Sodio 0,9%, USP | 4,71 |
| Inyección de Dextrosa 5%, USP | 4,58 |
| Inyección de Dextrosa 5%/ NaCl 0,9% | 4,62 |
| Dextrosa 5% en Ringer lactato | 4,92 |
| Inyección de Dextrosa 5%/ Plasma-Lyte 56 | 5,03 |
| Inyección de Solución de Dextrosa 5%, Cloruro de Sodio 0,45% y Cloruro de Potasio 0,15% | 4,61 |
| Inyección de Lactato Sódico (M/6) | 5,54 |

Como en este producto no está presente ningún conservante o agente bacteriostático, se debe usar una técnica aséptica en la preparación de la solución intravenosa final. Dado que los viales son solo para un solo uso, cualquier porción no utilizada que quede en el vial debe descartarse. Cuando se utiliza para preparar dos dosis de 250 mg del vial de 20 mL que contiene 500 mg de levofloxacino, el contenido completo del vial debe retirarse de inmediato con un procedimiento de una sola entrada, y debe prepararse una segunda dosis y almacenarse para su uso posterior.

Prepare la dosis deseada de levofloxacina de acuerdo con la Tabla 7:

Tabla 7: Preparación de la solución intravenosa LEVOFLOX

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Concentración de la dosis deseada** | **Del frasco ampolla, retirar un volumen de** | **Volumen del diluyente** | **Tiempo de infusión** |
| 250 mg | 10 mL (20 mL Vial) | 40 mL | 60 min |
| 500 mg | 20 mL (20 mL Vial) | 80 mL | 60 min |
| 750 mg | 30 mL (30 mL Vial) | 120 mL | 90 min |

Por ejemplo, para preparar una dosis de 500 mg usando el vial de 20 mL (25 mg / mL), retire 20 mL y dilúyalo con una solución intravenosa compatible hasta un volumen total de 100 mL.

Este medicamento intravenoso debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas antes de la administración. Las muestras que contienen partículas visibles deben descartarse.

Estabilidad de la inyección de LEVOFLOX

Después de la dilución: la inyección de LEVOFLOX, cuando se diluye en un líquido intravenoso compatible a una concentración de 5 mg / mL, es estable durante 72 horas cuando se almacena a 25 °C

Instrucciones para LEVOFLOX 500 solucion Inyectable (100 mL):

No use Levoflox 500 solucion inyectable 100 mL en conexiones en serie. No es necesario ningún dilución adicional a este producto debido a que el producto es solo para un solo uso, cualquier porción no utilizada debe ser descartada.

Instrucciones de administración

LEVOFLOX comprimidos y Solución Oral

LEVOFLOX Comprimidos se pueden administrar sin importar los alimentos. Se recomienda que LEVOFLOX Solución Oral se tome 1 hora antes o 2 horas después de comer.

LEVOFLOX Inyección

Precaución: la infusión intravenosa rápida o en bolo de LEVOFLOX se ha asociado con hipotensión y debe evitarse. La inyección de LEVOFLOX debe infundirse por vía intravenosa lentamente durante un período no inferior a 60 o 90 minutos, según la dosis. LEVOFLOX Inyección debe administrarse solo por infusión intravenosa. No es para administración intramuscular, intratecal, intraperitoneal o subcutánea.

Hidratación para Pacientes que Reciben comprimidos de LEVOFLOX, Solución Oral e Inyección.

Se debe mantener una hidratación adecuada de los pacientes que reciben LEVOFLOX por vía oral o intravenosa para evitar la formación de orina altamente concentrada. La cristaluria y la cilindruria pueden darse (Ver Reacciones adversas).

Interacción de Drogas con Agentes Quelantes: Antiácidos, Sucralfato, Cationes Metálicos, Multivitaminas

LEVOFLOX Comprimidos y Solución Oral.

LEVOFLOX Comprimidos y Solución Oral debe administrarse al menos dos horas antes o dos horas después de los antiácidos que contienen magnesio, aluminio, así como sucralfato, cationes metálicos como hierro y preparaciones multivitamínicas con zinc o didanosina tabletas masticables/tamponadas o polvo pediátrico para la solución oral (Ver Interacciones farmacológicas).

LEVOFLOX Inyección

La inyección de LEVOFLOX no se debe administrar conjuntamente con ninguna solución que contenga cationes multivalentes, por ejemplo, magnesio, a través de la misma vía intravenosa (Ver Posología)

CONTRAINDICACIONES:

LEVOFLOX está contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida a la Levofloxacina u otros antibacterianos quinolónicos. (Ver Precauciones y Advertencias).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Tendinitis y Ruptura del Tendón

Las fluoroquinolonas, incluyendo LEVOFLOX, se han asociado con un mayor riesgo de tendinitis y rotura del tendón en todas las edades (Ver Precauciones y Advertencias y Reacciones adversas).

Esta reacción adversa con mayor frecuencia involucra el tendón de Aquiles y también se ha informado con el manguito de los rotadores (el hombro), la mano, el bíceps, el pulgar y otros sitios tendinosos. La tendinitis o la rotura del tendón pueden ocurrir dentro de las horas o días posteriores al inicio de LEVOFLOX o varios meses después de la finalización de la terapia con fluoroquinolona. La tendinitis y la ruptura del tendón pueden ocurrir bilateralmente.

El riesgo de desarrollar tendinitis asociada a fluoroquinolonas y ruptura de tendones aumenta en pacientes mayores de 60 años, en aquellos que toman corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. Otros factores que pueden aumentar de forma independiente el riesgo de ruptura del tendón incluyen actividad física extenuante, insuficiencia renal y trastornos de tendones previos, como la artritis reumatoide. Se han reportado tendinitis y ruptura de tendones en pacientes que toman fluoroquinolonas que no tienen los factores de riesgo anteriores. Interrumpa LEVOFLOX inmediatamente si el paciente experimenta dolor, hinchazón, inflamación o ruptura de un tendón. Se debe aconsejar a los pacientes que descansen ante el primer signo de tendinitis o ruptura del tendón y que se comuniquen con su médico para cambiar a un medicamento antimicrobiano distinto de la quinolona. Evite LEVOFLOX en pacientes con antecedentes de trastornos de los tendones o ruptura de los tendones. (Ver Reacciones adversas).

Exacerbación de Miastenia Gravis

Las fluoroquinolonas, incluyendo LEVOFLOX, tienen actividad bloqueante neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en pacientes con miastenia grave. Las reacciones adversas graves posteriores a la comercialización, incluidas las muertes y el requerimiento de soporte ventilatorio, se han asociado con el uso de fluoroquinolonas en pacientes con miastenia grave. Evite LEVOFLOX en pacientes con antecedentes conocidos de miastenia grave. (Ver Reacciones adversas).

Reacciones de Hipersensibilidad

Pueden darse reacciones de hipersensibilidad y/o anafilaxia graves y ocasionalmente fatales en pacientes que reciben tratamiento con fluoroquinolonas, incluyendo LEVOFLOX. Estas reacciones a menudo ocurren después de la primera dosis. Algunas reacciones han sido acompañadas por colapso cardiovascular, hipotensión/shock, convulsiones, pérdida del conocimiento, hormigueo, angioedema (que incluye edema/inflamación de la lengua, laringe, garganta o cara), obstrucción de las vías respiratorias (incluyendo broncoespasmo, dificultad para respirar y dificultad respiratoria aguda), disnea, urticaria, picazón y otras reacciones graves de la piel. LEVOFLOX debe suspenderse inmediatamente a la primera aparición de una erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Las reacciones graves de hipersensibilidad pueden requerir tratamiento con epinefrina y otras medidas de resucitación, que incluyen oxígeno, líquidos intravenosos, antihistamínicos, corticosteroides, aminas presoras y tratamiento de las vías respiratorias, según lo indicado clínicamente. (Ver Reacciones adversas).

Otras Reacciones Adversas Graves y Algunas Veces Fatales

En raras ocasiones pueden aparecer otras reacciones adversas graves y, en ocasiones, fatales, algunas debidas a la hipersensibilidad, y otras debido a una etiología incierta en pacientes que reciben terapia con fluoroquinolonas, incluyendo LEVOFLOX. 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 (por ejemplo, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson);

-Vasculitis; artralgia; mialgia; enfermedad del suero;

-Neumonitis alérgica;

-Nefritis intersticial; falla o insuficiencia renal aguda;

-Hepatitis; ictericia; necrosis o insuficiencia hepática aguda;

-Anemia, incluyendo hemolítica y aplástica; trombocitopenia, incluida la púrpura trombocitopénica trombótica; leucopenia; agranulocitosis; pancitopenia; y/u otras anormalidades hematológicas.

Interrumpa el tratamiento con LEVOFLOX inmediatamente después de la primera aparición de erupción cutánea, ictericia o cualquier otro signo de hipersensibilidad e instituya medidas de soporte. (Ver Reacciones adversas).

Hepatotoxicidad

Se puede presentar casos de hepatotoxicidad grave (que incluyen hepatitis aguda y eventos fatales) en pacientes tratados con LEVOFLOX. La hepatotoxicidad grave generalmente se puede producir dentro de los 14 días posteriores al 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 se asociaron con hipersensibilidad. La mayoría de los informes de hepatotoxicidad mortales ocurrieron en pacientes de 65 años o más y la mayoría no se asoció con hipersensibilidad. LEVOFLOX debe suspenderse inmediatamente si el paciente desarrolla signos y síntomas de hepatitis. (Ver Reacciones adversas)

Efectos del Sistema Nervioso Central

Las fluoroquinolonas, incluyendo LEVOFLOX, se han asociado con un mayor riesgo de efectos del sistema nervioso central (SNC), que incluyen convulsiones, psicosis tóxica, aumento de la presión intracraneal (incluyendo el pseudotumor cerebral). Las fluoroquinolonas también pueden causar estimulación del sistema nervioso central, lo que puede provocar temblores, inquietud, ansiedad, aturdimiento, confusión, alucinaciones, paranoia, depresión, pesadillas e insomnio. Los pensamientos suicidas y el suicidio intencionado o consumado también pueden ocurrir, especialmente en pacientes con un historial médico de depresión o un factor de riesgo subyacente para la depresión. Estas reacciones pueden ocurrir después de la primera dosis. Si estas reacciones ocurren en pacientes que reciben LEVOFLOX, suspenda LEVOFLOX e instituya las medidas apropiadas. Al igual que con otras fluoroquinolonas, LEVOFLOX debe usarse con precaución en pacientes con un trastorno del sistema nervioso central (SNC) conocido o sospechado que los predisponga a ataques o disminuya el umbral convulsivo (p. Ej., Arteriosclerosis cerebral grave, epilepsia) o en presencia de otros factores de riesgo que pueden predisponerlos a convulsiones o disminuir el umbral convulsivo (p. ej., cierto tratamiento farmacológico, disfunción renal). (Ver Reacciones adversas; Interacciones con otros medicamentos)

Diarrea Asociada a Clostridium Difficile

Se ha informado diarrea asociada a Clostridium difficile (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo LEVOFLOX, y puede variar en gravedad desde la diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y da lugar al crecimiento excesivo de C. difficile.

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD. Las cepas de C. difficile que producen hipertoxina causan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir una colectomía. CDAD debe considerarse en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibióticos. Se necesita un historial médico cuidadoso ya que se ha informado que la CDAD ocurre más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma CDAD, puede ser necesario interrumpir el uso de antibióticos en curso no dirigido contra C. difficile. El manejo adecuado de líquidos y electrolitos, la administración de suplementos de proteínas, el tratamiento antibiótico de C difficile y la evaluación quirúrgica deben instituirse como clínicamente indicados. (Ver Reacciones adversas).

Neuropatía Periférica

Las fluoroquinolonas, incluyendo LEVOFLOX, se han asociado con un mayor riesgo de neuropatía periférica. Y pueden darse casos de polineuropatía axonal sensorial o sensoriomotora que afecta axones pequeños y/o grandes que dan lugar a parestesias, hipoestesias, disestesias y debilidad en pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluyendo LEVOFLOX. Los síntomas pueden aparecer poco después del inicio de LEVOFLOX y pueden ser irreversibles en algunos pacientes. (Ver Reacciones adversas).

Interrumpa LEVOFLOX inmediatamente si el paciente experimenta síntomas de neuropatía que incluyen dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento y/o debilidad u otras alteraciones de la sensibilidad, como tacto ligero, dolor, temperatura, sensación de posición y sensación vibratoria. Evite las fluoroquinolonas, incluyendo LEVOFLOX, en pacientes que hayan experimentado previamente neuropatía periférica. (Ver Reacciones Adversas).

Prolongación del Intervalo QT

Algunas fluoroquinolonas, incluyendo LEVOFLOX, se han asociado con la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y casos infrecuentes de arritmia. Puede ocasionar casos poco frecuentes de Torsade de Pointes durante la vigilancia posterior a la comercialización en pacientes que recibieron fluoroquinolonas, incluyendo LEVOFLOX. Este debe evitarse en pacientes con prolongación del intervalo QT conocida, pacientes con hipocalemia no corregida y pacientes que reciben Clase IA (quinidina, procainamida) o agentes antiarrítmicos de clase III (amiodarona, sotalol). Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a los efectos del fármaco en el intervalo QT. (Ver Reacciones adversas, Uso en poblaciones específicas)

Trastornos Musculoesqueléticos en Pacientes Pediátricos

LEVOFLOX está indicado en pacientes pediátricos (6 meses de edad y mayores) solo para la prevención del carbunco por inhalación (post-exposición) y para la peste (ver Indicaciones y uso). Se puede producir una mayor incidencia de trastornos musculoesqueléticos (artralgia, artritis, tendinopatía y anomalía de la marcha) en pacientes pediátricos que reciben LEVOFLOX. (Consulte Uso en poblaciones específicas).

Alteraciones de la Glucosa en la Sangre

Al igual que con otras fluoroquinolonas, pueden darse alteraciones de la glucosa sanguínea, que incluyen hipoglucemia y la hiperglucemia sintomática, con LEVOFLOX, generalmente en pacientes diabéticos que reciben tratamiento concomitante con un agente hipoglucemiante oral (por ejemplo, gliburida) o con insulina. En estos pacientes, se recomienda una monitorización cuidadosa de la glucosa en sangre. Si se produce una reacción hipoglucémica en un paciente tratado con LEVOFLOX, se debe suspender LEVOFLOX y se debe iniciar el tratamiento apropiado inmediatamente (Ver Reacciones adversas; Interacciones con otros medicamentos).

Fotosensibilidad/Fototoxicidad

Reacciones de fotosensibilidad/fototoxicidad de moderadas a severas, estas últimas pueden manifestarse como reacciones exageradas de quemaduras solares (p. Ej., Ardor, eritema, exudación, vesículas, ampollas, edema) que involucran áreas expuestas a la luz (generalmente la cara, área "V" del cuello, superficies extensoras de los antebrazos, dorsales de las manos), pueden asociarse con el uso de fluoroquinolonas después de la exposición al sol o a la luz ultravioleta. Por lo tanto, se debe evitar la exposición excesiva a estas fuentes de luz. El tratamiento farmacológico debe suspenderse si se produce fotosensibilidad/Fototoxicidad. (Ver Reacciones adversas).

Evite las lámparas solares, las camas de bronceado y trate de limitar su tiempo al sol. LEVOFLOX puede hacer que su piel sea sensible al sol (fotosensibilidad) y la luz de las lámparas solares y las camas de bronceado. Podría sufrir quemaduras solares graves, ampollas o hinchazón de la piel. Si tiene alguno de estos síntomas mientras toma LEVOFLOX, llame al médico. Debe usar un protector solar y usar un sombrero y ropa que cubra su piel si debe estar a la luz del sol.

Desarrollo de Bacterias Resistentes a los Medicamentos

Es poco probable que la prescripción de LEVOFLOX en ausencia de una infección bacteriana demostrada o sospechosa o de una indicación profiláctica, proporcione beneficios al paciente, en cambio aumenta el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

Uso Geriátrico

Los pacientes geriátricos tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos graves del tendón, incluida la ruptura del tendón cuando se los trata con una fluoroquinolona, como LEVOFLOX. Este riesgo aumenta aún más en los pacientes que reciben terapia concomitante con corticosteroides. La tendinitis o la rotura del tendón pueden afectar el tendón de Aquiles, la mano, el hombro u otros tendones y pueden ocurrir durante o después de la finalización de la terapia; casos que ocurren hasta varios meses después del tratamiento con fluoroquinolona han sido reportados. Se debe tener precaución cuando se prescriba LEVOFLOX a pacientes de edad avanzada, especialmente aquellos que toman corticosteroides. Se debe informar a los pacientes sobre este efecto secundario potencial y se les recomienda suspender LEVOFLOX y contactar a su médico si se presentan síntomas de tendinitis o ruptura del tendón. (Ver Precauciones y Advertencias y Reacciones adversas).

LEVOFLOX debe interrumpirse inmediatamente si el paciente desarrolla signos y síntomas de hepatitis. (Ver Precauciones y Advertencias).

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a los efectos asociados con el medicamento en el intervalo QT. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se usa LEVOFLOX con medicamentos concomitantes que pueden prolongar el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de Clase IA o Clase III) o en pacientes con factores de riesgo para Torsade de Pointes (p. Ej., Prolongación de QT conocida, sin corregir hipocalemia). (Ver Precauciones y Advertencias).

Las propiedades farmacocinéticas de la Levofloxacina en adultos jóvenes y adultos mayores no difieren significativamente cuando se tiene en cuenta el aclaramiento de creatinina. Sin embargo, dado que se sabe que el fármaco se excreta sustancialmente por el riñonn, el riesgo de reacciones toxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y puede ser útil para controlar la función renal.

Uso Pediátrico

Las quinolonas, incluida la Levofloxacina, causan artropatía y osteocondrosis.

Insuficiencia Renal

El aclaramiento de Levofloxacino se reduce sustancialmente y la semivida de eliminación plasmática se prolonga sustancialmente en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <50 mL/min), lo que requiere un ajuste de la dosis en dichos pacientes para evitar la acumulación. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD) son eficaces en la eliminación de Levofloxacina del cuerpo, lo que indica que no se requieren dosis suplementarias de LEVOFLOX después de la hemodiálisis o CAPD.

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática. Debido a la extensión limitada del metabolismo de la Levofloxacina, no se espera que la farmacocinética de la Levofloxacina se vea afectada por la insuficiencia hepática.

Otras precauciones y advertencias

-Utilizar quinolonas como Levoflox o fluoroquinolonas para el tratamiento de infecciones leves o moderadamente graves exclusivamente cuando otros antibióticos recomendados no resulten eficaces o no sean tolerados

-Tener en cuenta que los pacientes de edad avanzada, trasplantados o aquellos en tratamiento con corticoides presentan mayor riesgo de sufrir lesiones tendinosas

-Interrumpir el tratamiento con Levoflox y acudir al médico en caso de que se presenten reacciones adversas de tipo musculo-esquelético o del sistema nervioso antes

Precauciones sobre excipiente

Los comprimidos recubiertos de Levoflox 500 y 750 contienen lactosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

Reacciones Adversas Serias

Las siguientes reacciones adversas graves se describen con mayor detalle en Precauciones y Advertencias

•Reacciones adversas graves incapacitantes y potencialmente irreversibles (Ver Precauciones y Advertencias)

•Tendinitis y ruptura de tendón (Ver Precauciones y Advertencias)

•Neuropatía periférica (Ver Precauciones y Advertencias)

•Efectos del sistema nervioso central (Ver Precauciones y Advertencias)

•Exacerbación de miastenia gravis (Ver Precauciones y Advertencias)

•Otras reacciones graves y, a veces, fatales (Ver Precauciones y Advertencias)

•Reacciones de hipersensibilidad (Ver Precauciones y Advertencias)

•Hepatotoxicidad (Ver Precauciones y Advertencias)

•Diarrea asociada a Clostridium difficile (Ver Precauciones y Advertencias)

•Efectos del Sistema nervioso Central

•Prolongación del intervalo QT (Ver Precauciones y Advertencias)

•Trastornos musculoesqueléticos en pacientes pediátricos (Ver Precauciones y Advertencias)

•Disturbios de glucosa en sangre (Ver Precauciones y Advertencias)

•Fotosensibilidad/fototoxicidad (Ver Precauciones y Advertencias)

•Desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos (Ver Precauciones y Advertencias)

Se ha asociado hipotensión con una infusión intravenosa rápida o en bolo de LEVOFLOX.

LEVOFLOX se debe infundir lentamente durante 60 a 90 minutos, dependiendo de la dosis (Ver Posología).

Se puede presentar cristaluria y cilindruria con quinolonas, incluyendo LEVOFLOX. Por lo tanto, se debe mantener una hidratación adecuada de los pacientes que reciben LEVOFLOX para evitar la formación de una orina altamente concentrada (Ver Posología).

Las reacciones adversas que ocurren comúnmente en pacientes tratados con LEVOFLOX y las reacciones adversas menos comunes, que ocurren en pacientes tratados con LEVOFLOX, se muestran en la Tabla 1 y la Tabla 2, respectivamente. Las reacciones adversas más comunes son náuseas, dolor de cabeza, diarrea, insomnio, estreñimiento y mareos.

Tabla 1. Reacciones Adversas Comunes

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Sistema/Clase Orgánica** | **Reacción Adversa** |  |
| **Infecciones e Infestaciones** | Moniliasis |  |
| **Trastornos Psiquiátricos** | Insomnio | (Ver Precauciones y  Advertencias) |
| **Trastornos del Sistema Nervioso** | Dolor de cabeza Mareos | (Ver Precauciones y  Advertencias) |
| **Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales** | Disnea | (Ver Precauciones y  Advertencias) |
| **Trastornos Gastrointestinales** | Náuseas  Diarrea Constipación  Dolor abdominal  Vómitos  Dispepsia |  |
| **Trastornos de la Piel y del Tejido**  **Subcutáneo** | Rash  Prurito | (Ver Precauciones y  Advertencias) |
| **Trastornos del Sistema Reproductor y Mamarios** | Vaginitis |  |
| **Trastornos Generales y**  **Condiciones en el Lugar de la**  **Administración** | Edema  Reacción en el lugar de la Inyección  Dolor de pecho |  |

Tabla 2. Reacciones Adversas Menos Comunes

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Sistema/Clase Orgánica** | Reacción Adversa |  |
| **Infecciones e Infestaciones** | Moniliasis genital |  |
| **Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático** | Anemia plásica  Anemia hemolítica Trombocitopenia granulocitopenia  Pancitopenia  Leucopenia  Eosinofilia. | (Ver Precauciones y Advertencias) |
| **Trastornos del Sistema Inmune** | Reacción alérgica  Reacciones de hipersensibilidad a veces fatales incluyendo: Reacciones anafilácticas/  Anafilactoides  Shock anafiláctico  Edema angioneurótico  Enfermedad sérica | (Ver Precauciones y Advertencias) |
| **Trastornos del Metabolismo y Nutrición** | Hiperglucemia Hipoglucemia | (Ver Precauciones y Advertencias) |
| hipercalemia |  |
| **Trastornos Psiquiátricos** | Ansiedad, Agitación, Confusión,  Depresión, Alucinaciones,  Pesadillas, Psicosis, Paranoia Pensamientos autoliticos. | (Ver Precauciones y Advertencias) |
| Trastornos del sueño  Anorexia  Sueños anormales  Informes aislados de intento de suicidio e ideas suicidas | |
| **Trastornos del Sistema Nervioso** | Temblor  Convulsiones | (Ver Precauciones y Advertencias) |
| Parestesia  Neuropatía periférica (puede ser  irreversible)  Pseudotumor cerebral | (Ver Precauciones y Advertencias) |
| Vértigo  Hipertonía  Hiperquinesia  Marcha anormal  Somnolencia  Síncope  Anosmia, Ageusia, Parosmia  Disgeusia  Informes aislados de encefalopatía  Electroencefalograma anormal  Empeoramiento de miastenia grave Disfonía | |
| **Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales** | Epistaxis  Informes aislados de neumonitis alérgica | |
| **Trastornos Cardíacos** | Paro cardíaco  Palpitaciones  Taquicardia ventricular  Arritmia ventricular  Informes aislados de *Torsade de Pointes*  Prolongación de QT en el electrocardiograma | |
| **Trastornos Vasculares** | Flebitis  Vasodilatación | |
| **Trastornos Gastrointestinales** | Gastritis  Estomatitis  Pancreatitis  Esofagitis  Gastroenteritis  Glositis | |
| Colitis pseudomembranosa/  *C.difficile* | (Ver Precauciones y Advertencias) |
| **Trastornos Hepatobiliares** | Función hepática anormal  Aumento de las enzimas hepáticas  Aumento de la fosfatasa alcalina  Insuficiencia hepática  Hepatitis  Ictericia | |
| **Trastornos de la Piel y del Tejido**  **Subcutáneo** | Urticaria  Erupciones bullosas incluyendo:  Síndrome de Stevens-Johnson | (Ver Precauciones y Advertencias) |
| Necrolisis epidérmica tóxica  Eritema multiforme  Reacciones de fotosensibilidad  Vasculitis leucocitoclástica | |
| **Trastornos Muscoloesqueléticos y del Tejido Conectivo** | Tendinitis, Ruptura de tendón, Rabdomiolisis, Lesiones musculares incluyendo ruptura. | (Ver Precauciones y Advertencias) |
| Artralgia  Mialgia | (Ver Precauciones y Advertencias) |
| Dolor esquelético  Edema articular  Debilidad muscular | |
| **Trastornos Renales y Urinarios** | Función renal anormal  Insuficiencia renal aguda  Nefritis intersticial | |
| **Trastornos Oculares** | Uveítis  Trastornos de la visión incluyendo diplopía  Reducción de la agudeza visual  Visión borrosa  Escotoma | |
| **Trastornos del Oído y del Laberinto** | Hipoacusia  Tinnitus | |
| **Trastorno de los sentidos del gusto** | Alteracion del gusto | |
| **Trastorno de los sentidos del olfato** | Alteracion del olfato | |
| **Trastornos Generales y**  **Condiciones del Lugar de la**  **Administración** | Falla de múltiples órganos Pirexia | |
| **Investigaciones** | Tiempo de protrombina prolongado  Relación internacional normalizada prolongada  Aumento de las enzimas musculares | |

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@quimfa.com.py

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

Agentes Quelantes: Antiácidos, Sucralfato, Cationes Metálicos, Multivitaminas

LEVOFLOX Comprimidos y Solución oral:

Mientras que la quelación por cationes divalentes es menos marcada que con otras fluoroquinolonas, la administración concurrente de LEVOFLOX comprimidos y solución oral con antiácidos que contienen magnesio o aluminio, así como sucralfato, cationes metálicos como hierro y preparaciones multivitamínicas con zinc pueden interferir con la absorción gastrointestinal de Levofloxacina, dando como resultado niveles sistémicos considerablemente más bajos que los deseados

LEVOFLOX Inyección:

No existen datos sobre una interacción de fluoroquinolonas intravenosas con antiácidos orales, sucralfato, multivitaminas, didanosina o cationes metálicos. Sin embargo, ninguna fluoroquinolona debe coadministrarse con ninguna solución que contenga cationes multivalentes, por ejemplo, magnesio, a través de la misma vía intravenosa.

Warfarina.

LEVOFLOX potencia los efectos de la warfarina. Las elevaciones del tiempo de protrombina en el contexto del uso concurrente de warfarina y LEVOFLOX se han asociado con episodios de hemorragia.

El tiempo de protrombina, el índice internacional normalizado (INR) u otras pruebas adecuadas de anticoagulación deben controlarse de cerca si se administra LEVOFLOX concomitantemente con warfarina. Los pacientes también deben ser monitoreados para detectar signos de hemorragia (Ver Reacciones adversas y Efectos Colaterales)

Agentes Antidiabéticos

Se pueden dar alteraciones de la glucemia, incluida la hiperglucemia y la hipoglucemia, en pacientes tratados concomitantemente con fluoroquinolonas y

un agente antidiabético. Por lo tanto, se recomienda una monitorización cuidadosa de la glucemia cuando estos agentes se administran conjuntamente. (Ver Precauciones y Advertencias; Reacciones adversas).

Medicamentos Antiinflamatorios no Esteroideosa

La administración concomitante de un medicamento antiinflamatorio no esteroideo con una fluoroquinolona, incluyendo LEVOFLOX, puede aumentar el riesgo de estimulación del sistema nervioso central y convulsiones. (Ver Precauciones y Advertencias).

Teofilina

No presenta efecto significativo sobre las concentraciones plasmáticas, el AUC y otros parámetros de disposición para la teofilina Del mismo modo, no presenta ningún efecto aparente de teofilina en la absorción y disposición de Levofloxacina. Sin embargo, la administración concomitante de otras fluoroquinolonas con teofilina ha dado como resultado una semivida de eliminación prolongada, niveles elevados de teofilina en suero y un aumento posterior en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con la teofilina en la población de pacientes. Por lo tanto, los niveles de teofilina deben controlarse de cerca y deben realizarse ajustes de dosis apropiados cuando se administre LEVOFLOX conjuntamente. Las reacciones adversas, incluidas las convulsiones, pueden ocurrir con o sin elevación de los niveles séricos de teofilina. (Ver Precauciones y Advertencias; Reacciones adversas).

Ciclosporina

No presenta efecto significativo sobre las concentraciones plasmáticas máximas, el AUC y otros parámetros de disposición para la ciclosporina. Sin embargo, pueden darse niveles séricos elevados de ciclosporina en la población de pacientes cuando se coadministran con algunas otras fluoroquinolonas. La Cmax y ke de Levofloxacina fueron ligeramente inferiores, mientras que Tmax y t½ fueron ligeramente más prolongadas en presencia de ciclosporina que las observadas en otros estudios sin medicación concomitante. Las diferencias, sin embargo, no se consideran clínicamente significativas. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis para LEVOFLOX o ciclosporina cuando se administran de forma concomitante.

Digoxina

No se detectó un efecto significativo de LEVOFLOX sobre las concentraciones plasmáticas máximas, el AUC y otros parámetros de disposición para la digoxina. La absorción de Levofloxacina y la cinética de disposición fueron similares en presencia o ausencia de digoxina. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis de LEVOFLOX o digoxina cuando se administra concomitantemente.

Probenecid y Cimetidina

No se observó un efecto significativo de probenecid o cimetidina sobre la Cmax de Levofloxacina. El AUC y t½ de Levofloxacina fueron más altos, mientras que CL/F y CLR fueron más bajos durante el tratamiento concomitante de LEVOFLOX con probenecid orcimetidine en comparación con LEVOFLOX solo. Sin embargo, estos cambios no justifican el ajuste de la dosis de LEVOFLOX cuando probenecid o cimetidine se administran conjuntamente.

Interacciones con Pruebas de Laboratorio o Diagnósticas

Algunas fluoroquinolonas, incluyendo LEVOFLOX, pueden producir resultados de detección de orina falsos positivos para los opiáceos utilizando kits de inmunoensayo disponibles comercialmente. La confirmación de pantallas opiáceas positivas por métodos más específicos puede ser necesaria.

SOBREDOSIFICACIÓN:

En caso de sobredosis aguda, el estómago debe vaciarse. Se debe observar al paciente y mantener la hidratación adecuada. La Levofloxacina no se elimina de manera eficiente por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

LEVOFLOX presenta un bajo potencial de toxicidad aguda. Después de recibir una sola dosis alta de LEVOFLOX se presentan los siguientes signos y síntomas: ataxia, ptosis, disminución de la actividad locomotora, disnea, postración, temblores y convulsiones.

En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

RESTRICCIÓNES DE USO:

Embarazo: No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. LEVOFLOX debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Madres Lactantes: En base a los datos sobre otras fluoroquinolonas y los datos muy limitados sobre LEVOFLOX, se puede suponer que la Levofloxacina se excretara en la leche humana.

Debido al potencial de reacciones adversas graves de LEVOFLOX en lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso pediátrico: La evaluación de riesgo-beneficio indica que la administración de Levofloxacina a pacientes pediátricos es apropiada. No se ha estudiado la seguridad de la Levofloxacina en pacientes pediátricos tratados durante más de 14 días. (Ver Precauciones y Advertencias)

Farmacocinética después de la administración intravenosa. La farmacocinética de Levofloxacina después de una sola dosis intravenosa en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los seis meses y los 16 años. La eliminaron de Levofloxacina es más rápida que en los pacientes adultos, resultando en exposiciones plasmáticas más bajas que los adultos para una dosis dada de mg/kg.

Ántrax por inhalación (post-exposición. La Levofloxacina está indicada en pacientes pediátricos de 6 meses de edad en adelante, para el carbunco por inhalación (post-exposición). La evaluación de riesgo-beneficio indica que la administración de Levofloxacina a pacientes pediátricos es apropiada. No se ha estudiado la seguridad de la Levofloxacina en pacientes pediátricos tratados durante más de 14 días. (Consulte Indicaciones y uso, Posología y administración.)

Plaga. La Levofloxacina está indicada en pacientes pediátricos, a partir de los 6 meses de edad, para el tratamiento de la peste, incluida la peste neumónica y septicémica debida a Yersinia pestis (Y. pestis) y la profilaxis para la peste. La evaluación de riesgo-beneficio indica que la administración de Levofloxacina a pacientes pediátricos es apropiada (Ver Indicaciones y uso, Posologia y administración) No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos menores de seis meses.

Efecto sobre la capacidad de conducir

LEVOFLOX puede hacerlo sentir mareado y aturdido. No maneje, opere maquinaria ni realice otras actividades que requieran atención mental o coordinación hasta que sepa cómo le afecta LEVOFLOX.

A los profesionales sanitarios se recomienda no prescribir:

- Antibiótico quinolonicos como Levoflox para tratamientos de infecciones leves o autolimitadas

- Para realizar profilaxis de la diarrea del viajero o de las infecciones recurrentes de vías urinarias bajas

- A pacientes con antecedentes de reacciones adversas graves tras la administración de este tipo de antibióticos

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura entre 15° y 30°C.

PRESENTACION:

Levoflox 25: caja conteniendo 1 frasco por 100 mL

Levoflox: caja conteniendo 1 frasco vial por 20 mL

Levoflox 500: caja conteniendo 1 frasco vial por 100 mL

Levoflox 500: caja conteniendo 10 comprimidos recubiertos

Levoflox 750: caja conteniendo 1 frasco vial por 100 mL

Levoflox 750: caja conteniendo 10 comprimidos recubiertos

Estos medicamentos deben ser utilizados únicamente por prescripción médica y no podrán repetirse sin nueva indicación del facultativo. En caso de uso de estos medicamentos sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quién lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma estos productos sin consultar a su médico.

D.T.: Q.F. Laura Ramírez Reg. Prof. N° 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS