

Neuropatía

Se han reportado casos muy raros de Polineuropatía axonal sensitiva o sensitivamotora que afecta a axones pequeños y/o largos resultando en parestesias, hipoestesias, disestesias y debilidad en pacientes que reciben quinolonas, incluyendo Levofloxacin. Los síntomas pueden ocurrir inmediatamente luego de la iniciación del tratamiento y pueden ser irreversibles. Levofloxacin debería discontinuarse inmediatamente si el paciente experimenta cualquiera de los síntomas anteriores.

Hepatotoxicidad severa

La hepatotoxicidad severa generalmente ocurre dentro de los 14 días de iniciado el tratamiento y la mayoría de los casos ocurre dentro de los 6 días. La mayoría de los casos de hepatotoxicidad severa no estaban asociado a hipersensibilidad. La mayoría de los casos de hepatotoxicidad fatal ocurrieron en pacientes de 65 años de edad o más y la mayoría no estaban asociados a hipersensibilidad. La levofloxacin debe discontinuarse de inmediato si el paciente desarrolla signos y síntomas de hepatitis.

Miastenia gravis

Levofloxacin puede exacerbar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis. Eventos adversos serios posteriores a la comercialización, incluyendo muerte y la necesidad de soporte respiratorio se han asociado al uso de fluoroquinolonas en personas con miastenia gravis. Evite el uso de levofloxacin en pacientes con historia conocida de miastenia gravis.

Colitis pseudomembranosa

Se da colitis pseudomembranosa en casi todos los agentes antibacterianos incluyendo Levofloxacin y puede variar en severidad desde leve hasta comprometer la vida del paciente. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea después de la administración de cualquier agente antibacteriano. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de clostridios. Una toxina producida por Clostridium difficile es una de las principales causas de la colitis asociada con antibióticos.

Prolongación del intervalo QT

Algunas quinolonas, incluyendo Levofloxacin, han sido asociadas con la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y casos infrecuentes de arritmia. Se dan casos muy poco frecuentes de torsades de pointes en pacientes que toman Levofloxacin. A dosis simples de Levofloxacin 500, 1000 y 1500 mg, presentan un aumento dosis dependiente del intervalo QTc. Los cambios son pequeños y no son estadísticamente significativos para la dosis de 500 mg; estadísticamente significativo en forma variable para la dosis de 1000 mg y estadísticamente significativo para la dosis de 1500 mg. Levofloxacin debería evitarse en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT, pacientes con hipocalcemia no corregida y pacientes que reciben agentes antiarrítmicos clase IA (quinidina, procainamida) o clase III (amiodarona, sotalol). **Insuficiencia renal.** Debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia renal, ya que la Levofloxacin se excreta principalmente por vía renal. En pacientes con deterioro de la función renal, es necesario hacer un ajuste de la dosis para evitar la acumulación de Levofloxacin debido a la disminución en el clearance (Ver Posología Y Modo de Uso) **Fototoxicidad.** Puede darse reacciones de fototoxicidad moderada a severa en pacientes expuestos a la luz del sol directa o luz ultravioleta (UV) mientras reciban terapia con quinolonas. Debe evitarse la exposición excesiva a la luz del sol o luz UV. Si ocurre fototoxicidad, el tratamiento debe ser discontinuado. **Monitoreo de glucosa en sangre.** Al igual que con otras quinolonas, pueden presentarse alteraciones en la glucosa en sangre en pacientes recibiendo levofloxacin, por lo general en pacientes diabéticos mientras reciban tratamiento concomitante con hipoglucemiantes orales o con insulina. Puede darse coma hipoglucémico en pacientes diabéticos, se recomienda un cuidadoso control de la glucosa en sangre especialmente para pacientes diabéticos. Si ocurre una reacción hipoglucémica, debe discontinuarse el tratamiento con Levofloxacin. Cristaluria Si bien se desconoce casos de cristaluria, con Levofloxacin se aconseja mantener una adecuada hidratación para prevenir la formación de una orina altamente concentrada.

**Administración I.V.:** Debido a que una inyección intravenosa rápida o en bolo puede causar hipotensión, LA INYECCIÓN DE LEVOFLOXACINA DEBE SER SOLAMENTE ADMINISTRADA POR INFUSIÓN INTRAVENOSA LENTA DURANTE UN PERIODO DE 60 a 90 MINUTOS. (Ver Posología Y Modo de Uso.)

Ruptura de tendón

En pacientes que reciban quinolonas, entre ellas levofloxacin, pueden presentarse casos de rupturas de tendón a nivel del hombro, de la mano y especialmente Tendón de Aquiles u que requiriera cirugía puede dar como resultado una incapacidad prolongada. Este riesgo se incrementa en pacientes que reciben o hayan recibido tratamiento con corticosteroides, especialmente en los mayores de 65 años. Debe discontinuarse la administración del producto si el paciente presenta síntomas sugestivos de tendinitis (dolor, inflamación) o ruptura de tendón. Los pacientes deben descansar y abstenerse de hacer ejercicios hasta haberse descartado el diagnóstico de tendinitis o de ruptura de tendón. La ruptura puede ocurrir durante o luego de iniciado el tratamiento con quinolonas, incluyendo levofloxacin. Precauciones /uso geriátrico Pacientes mayores de 65 años tienen mayor riesgo de desarrollar alteraciones severas en los tendones, incluyendo ruptura, con el tratamiento con cualquiera de las quinolonas referidas. Este riesgo es mayor en pacientes que reciben o hayan estado en tratamiento con corticosteroides. Usualmente la ruptura se observa en el tendón de Aquiles, o tendones de mano u hombro y pueden ocurrir durante o varios meses después de completar la terapia antibiótica. Los pacientes deben ser informados de dicho efecto adverso, aconsejándose la suspensión de la ingesta si se presenta alguno de los síntomas mencionados, e informando de inmediato a su médico.

INTERACCION CON ALIMENTOS

Mientras que la quelación por cationes bivalentes es menos marcada que otras quinolonas, la administración concomitante de Levofloxacin comprimidos con antiácidos que contengan calcio, magnesio o aluminio, como así también sucralfato, cationes metálicos como hierro y complejos multivitamínicos que contengan zinc, pueden interferir con la absorción gastrointestinal de Levofloxacin, produciendo niveles en suero y orina considerablemente inferiores a los deseados. Estos agentes deben ser ingeridos al menos dos horas antes o dos horas después de la administración de Levofloxacin. Antiácidos, Sucralfato, Cationes Metálicos, Multivitaminas: No se dispone de datos sobre la interacción de quinolonas intravenosas con antiácidos orales, sucralfato, multivitaminas o cationes metálicos. No obstante, ninguna quinolona debe ser administrada conjuntamente con soluciones que contengan cationes multivalentes, por ejemplo, magnesio, a través de la misma línea intravenosa. (Ver Posología y modo de Uso.)Al igual que con otras quinolonas, la administración concomitante de Levofloxacin puede prolongar la vida media de teofilina, elevar los niveles séricos de teofilina y aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con teofilina en la población de pacientes. Por lo tanto, los niveles de teofilina deben ser cuidadosamente monitoreados y cuando se la co-administra con Levofloxacin, deberá ajustarse la dosis de teofilina si fuera necesario. Pueden ocurrir reacciones adversas, incluyendo convulsiones, con o sin aumento de los niveles séricos de teofilina. La administración concomitante de Levofloxacin con digoxina o ciclosporina no requiere modificación de la dosis de los mencionados compuestos. No obstante, deben controlarse cuidadosamente el tiempo de protrombina y los niveles de digoxina en pacientes que reciben terapia concomitante con digoxina. Ciertas quinolonas, incluyendo Levofloxacin, pueden mejorar los efectos de la warfarina anticoagulante oral o sus derivados. Cuando estos productos se administran concomitantemente, el tiempo de protrombina u otras pruebas adecuadas de coagulación deben ser monitoreadas cuidadosamente, en especial en pacientes geriátricos.

Levofloxacin puede ser administrada en forma segura a pacientes que reciben terapia concomitante con probenecid o cimetidina, las cuales disminuyen el clearance y prolongan la vida media de la Levofloxacin, siempre que la dosis de Levofloxacin sea ajustada adecuadamente tomando como base la función renal del paciente. La administración concomitante de un antiinflamatorio no esteroide con una quinolona, incluyendo Levofloxacin, puede aumentar el riesgo de estimulación del sistema nervioso central y de convulsiones.

Se han informado casos de alteraciones de la glucosa en sangre, incluyendo hiperglucemia e hipoglucemia, en pacientes tratados concomitantemente con quinolonas y un agente antidiabético. Por lo tanto, se recomienda un cuidadoso control cuando estos agentes son administrados conjuntamente (Ver Advertencias y Precauciones).

La absorción y disponibilidad de Levofloxacin en sujetos infectados con VIH con o sin tratamiento concomitante con zidovudina son similares. Por lo tanto, puede no ser necesario ajustar la dosis de Levofloxacin cuando se administra conjuntamente con zidovudina. No se ha estudiado el efecto de la Levofloxacin en la farmacocinética de la zidovudina.

Algunas quinolonas, incluyendo Levofloxacin pueden producir falsos positivos en resultados de screening en orina para opiáceos usando kits de inmunoensayo comercialmente disponibles. Dependiendo de la situación, puede ser necesario confirmar los resultados positivos de opiáceos por métodos más específicos.

RESTRICCIONES DE USO:

Embarazo y Lactancia

No se dispone de estudios bien controlados y adecuados sobre el uso en mujeres embarazadas. Debe ser utilizado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Debido al potencial de reacciones adversas serias en niños durante su periodo de lactancia de madres que toman Levofloxacin, debe decidirse si discontinuar la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia de Levofloxacin en niños y adolescentes en la etapa del crecimiento no han sido establecidas. Se ha demostrado que las quinolonas producen erosión en las articulaciones que soportan peso y otros signos de artropatía.

Efectos Sobre la Capacidad de Conducir y Operar Maquinarias

Pueden presentarse efectos neurológicos tales como mareos y desvanecimientos. Por lo tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan a la Levofloxacin antes de manejar un automóvil o maquinaria o de realizar actividades que requieran alerta y coordinación mental.

REACCIONES ADVERSAS:

A través de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados razonablemente asociados con el uso de levofloxacin basado en la evaluación comprensiva de la información disponible de eventos adversos.

Tabla 1. Reacciones Adversas Comunes

Sistema/Clase Orgánica	Reacción Adversa	
Infecciones e Infestaciones	moniliasis	
Trastornos Psiquiátricos	insomnio	(Ver Advertencias y Precauciones) y
Trastornos del Sistema Nervioso	dolor de cabeza mareos	(Ver Advertencias y Precauciones) y
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	disnea	(Ver Advertencias y Precauciones) y
Trastornos Gastrointestinales	náuseas diarrea constipación dolor abdominal vómitos dispepsia	
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	rash prurito	(Ver Advertencias y Precauciones) y
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 Advertencias y Precauciones
Trastornos del Sistema Inmune	reacción alérgica reacciones de hipersensibilidad a veces fatales incluyendo: reacciones anafilácticas/ anafilactoides shock anafiláctico edema angioneurótico enfermedad sérica	Ver Advertencias y Precauciones
Trastornos del Metabolismo y Nutrición	hiperglucemia hipoglucemia	Ver Advertencias y Precauciones
Trastornos Psiquiátricos	hipercalcemia	
Trastornos Psiquiátricos	ansiedad agitación confusión depresión alucinaciones pesadillas psicosis paranoia trastornos del sueño anorexia sueños anormales informes aislados de intento de suicidio e ideas suicidas	Ver Advertencias y Precauciones
Trastornos del Sistema Nervioso	tembor convulsiones	Ver Advertencias y Precauciones
Trastornos del Sistema Nervioso	Parestesia neuropatía periférica (puede ser irreversible) pseudotumor cerebral	Ver Advertencias y Precauciones
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	vértigo hipertonía hiperquinesia marcha anormal somnialecia síncope anosmia agueusia 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 Cardiacos	paro cardíaco palpitaciones taquicardia ventricular arritmia ventricular informes aislados de torsade de pointes prolongación de QT en el electrocardiograma	
Trastornos Vasculares	Fiebril Vasodilatación	

Trastornos Gastrointestinales	gastritis estomatitis pancreatitis esofagitis gastroenteritis glositis colitis pseudomembranosa/ C.difficile	Ver Advertencias y Precauciones
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 necrolisis epidérmica tóxica eritema multiforme reacciones de fotosensibilidad vasculitis leucocitoclástica	Ver Advertencias y Precauciones
Trastornos Muscoloesqueléticos y del Tejido Conectivo	Tendinitis ruptura de tendón abdomiolisis lesiones musculares incluyendo ruptura artralgia mialgia dolor esquelético	Ver Advertencias y Precauciones
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	
Trastornos Generales y Condiciones del Lugar de la Administración	falta 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

SOBREDOSIFICACION:

En caso de sobredosis aguda y si la ingestión ha sido reciente, carbón activado puede ser administrado para ayudar en la remoción de la droga no absorbida. Mantener al paciente en observación y con hidratación adecuada. Levofloxacin no es eliminada en forma efectiva por hemodilísis o diálisis peritoneal. Ante la eventualidad de una sobredosis acudir al Centro Paraguayo de Toxicología. Av Gral. Santos y F.R. Moreno. Asunción – Paraguay. Tel: 204 800.

PRESENTACION:

Caja conteniendo 1 frasco vial de 20 mL con solución inyectable.

CONSERVACION:

Almacenar a temperatura entre 15° y 30°C  
Mantener Fuera del Alcance de los Niños

Elaborado por: QUIMFA S.A - Avda Primer Presidente n°1736 esq Yrendague

Tel. (021) 2894000 - Asunción-Paraguay

Para: BIOETHIC PHARMA S.A

Tacuary 221 esq. Eligio Ayala.

Tel. 021 492 032

Regente Q.F. Andrea J. Paciello

Recalde. Reg. Prof. N°4637

Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia

Sanitaria Certificado de registro sanitario N°23423-01-EF



LEVOFLOXACINA 500 mg/20 mL  
BIOETHIC PHARMA  
LEVOFLOXACINA 500mg/20mL

Venta bajo receta simple archivada

Industria Paraguaya

Solución Inyectable

Via Intravenosa

COMPOSICION

Cada 20 mL contiene:

Levofloxacin .....500 mg

(equiv. a 512 mg de Levofloxacin Hemihidrato)

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

INDICACIONES:

- Infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, incluyendo sinusitis, exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía adquirida de la comunidad y neumonía nosocomial.
- Infecciones de la piel y estructuras de la piel como impétigo, abscesos, forunculosis, celulitis y erisipelas, como así también infecciones complicadas de la piel y estructuras de la piel.
- Infecciones del tracto urinario, incluyendo pielonefritis aguda.
- Prostatitis bacteriana crónica
- Osteomielitis.

• Antrax por Inhalación: (post-exposición): Para prevenir el desarrollo de Antrax por Inhalación como consecuencia de una exposición al Bacillus anthracis.

\*Levofloxacin no ha sido probada en humanos para la prevención de Antrax por Inhalación (post exposición). Sin embargo, las concentraciones plasmáticas alcanzadas en humanos son suficientemente elevadas como para predecir Eficacia. Está indicado para las infecciones antes mencionadas cuando son producidas por cepas susceptibles de las siguientes bacterias en las que se ha demostrado eficacia.

AEROBIOS GRAM-POSITIVOS:

Enterococcus (Streptococcus) faecalis

Staphylococcus aureus (MSSA)

Staphylococcus epidermidis (MSSE)

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae (incluyendo S. pneumoniae penicilino- y macrólido- resistente)

Streptococcus pyogenes

AEROBIOS GRAM-NEGATIVOS:

Citrobacter freundii

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus Influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Legionella pneumophila

Moraxella (Branhamella) catarrhalis

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

OTROS MICROORGANISMOS:

Chlamydia pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae

Bacillus anthracis\*

\* Se ha visto que Levofloxacin es activa contra Bacillus anthracis en ambos vitro y por el uso de niveles plasmáticos como un marcador sustituto en el modelo del mono rhesus para Antrax (post-exposición).



ACCION FARMACOLOGICA

Propiedades Farmacodinámicas Grupo Farmacoterapéutico: Fluoroquinolonas. Código ATC: J01MA12. **Mecanismo de Acción** La Levofloxacina es el isómero L del racemato ofloxacina, un agente antibacteriano perteneciente al grupo de las quinolonas. La actividad antibacteriana de la ofloxacina reside principalmente en el isómero L. El mecanismo de acción de la Levofloxacina y el de otros antibacterianos fluoroquinolona involucra la inhibición de la topoisomerasa IV bacteriana y la ADN girasa (que son topoisomerasa tipo II), enzimas necesarias para la replicación transcripción, reparación y recombinación del ADN. En este aspecto, el isómero L produce más uniones de hidrógeno y por lo tanto, complejos más estables con la ADN girasa que el isómero D. Microbiológicamente, esto significa una actividad antibacteriana 25 a 40 veces superior del isómero L, Levofloxacina, en comparación con el isómero D. Las quinolonas, inhiben rápida y específicamente la síntesis del ADN bacteriano. **Microbiología** La Levofloxacina posee una actividad in vitro contra un amplio espectro de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, tanto aeróbicas como anaeróbicas. La actividad bactericida de Levofloxacina es rápida y frecuentemente se produce en la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) o cercana a ella. Levofloxacina exhibe actividad in vitro contra la mayoría, de las cepas de los siguientes organismosla seguridad y la eficacia de la Levofloxacina para el tratamiento de las infecciones clínicas debido a estos organismos no han sido establecidas en ensayos adecuados ni bien controlados:

AEROBIOS GRAM-POSITIVOS

*Enterococcus avium*  
*Enterococcus faecium*  
*Staphylococcus aureus* (MRSA)  
*Staphylococcus epidermidis* (MRSE)  
*Staphylococcus haemolyticus*  
*Staphylococcus hominis*  
*Streptococcus constellatus*  
*Streptococcus* (Grupo C/F)  
*Streptococcus* (Grupo D)  
*Streptococcus* (Grupo G)  
*Streptococcus milleri*  
*Streptococcus sanguis*  
*Streptococcus* (Grupo Viridans)

AEROBIOS GRAM-NEGATIVOS

*Acinetobacter baumannii*  
*Acinetobacter Iwoffii*  
*Aeromonas hydrophila*  
*Bordetella pertussis*  
*Campylobacter jejuni*  
*Citrobacter (diversus) koseri*  
*Pantoea (Enterobacter) aerogenes*  
*Enterobacter agglomerans*  
*Enterobacter sakazakii*  
*Flavobacterium meningosepticum*  
*Legionella spp.*  
*Morganella morganii*  
*Neisseria gonorrhoeae*  
*N.gonorrhoeae (que produce penicilinas)*  
*Proteus vulgaris*  
*Providencia rettgeri*  
*Providencia spp.*  
*Providencia stuartii*  
*Pseudomonas fluorescens*  
*Pseudomonas putida*  
*Salmonella enteritidis*  
*Salmonella spp.*  
*Serratia liquefaciens*  
*Serratia spp.*  
*Shigella spp.*  
*Stenotrophomonas maltophilia*  
*Vibrio cholerae*  
*Vibrio parahaemolyticus*  
*Yersinia enterocolitica*

Propiedades Farmacocinéticas

**Absorción** La Levofloxacina se absorbe rápida y esencialmente en forma completa después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas (aproximadamente 5,1 µg/mL) por lo general se obtienen en una o dos horas después de la dosis oral. La biodisponibilidad absoluta de 500 mg de Levofloxacina es de aproximadamente el 99 %. No hay efectos clínicamente significativos de los alimentos en el grado de absorción de la Levofloxacina. La administración oral de 500 mg de levofloxacina con alimentos prolonga ligeramente el tiempo hacia una concentración máxima en aproximadamente 1 hora y disminuye ligeramente la concentración máxima en alrededor del 14 %. Levofloxacina comprimidos puede administrarse sin considerar los alimentos.

Después de una dosis única intravenosa de 60 minutos de Levofloxacina, la concentración plasmática máxima es de 6,2 µg/mL, después de una dosis de 500 mg difundida durante 60 minutos y 11,3 µg/mL después de una dosis de 750 mg difundida durante 90 minutos. El perfil de la concentración plasmática de Levofloxacina después de la administración i.v. es similar y comparable en el grado de exposición (AUC) que se observó para los comprimidos de Levofloxacina cuando se administraron dosis iguales (mg/mg). Por lo tanto, las vías de administración oral e i.v. pueden considerarse intercambiables. La farmacocinética de la Levofloxacina es lineal y predecible después de regímenes de dosis orales únicas y múltiples. Después de dosis orales únicas de 250 a 1000 mg de Levofloxacina, las concentraciones plasmáticas aumentan proporcionalmente con la dosis según se muestra a continuación:

Dosis Oral	Concentración Plasmática Máxima	Área Bajo la Curva
(mg)	(µg/ml)	(AUC0 - t, µg.h/mL)
250	2,8	27,2
500	5,1	47,9
750	7,1	82,2
1000	8,9	111,0

El estado de equilibrio se alcanza dentro de las 48 horas después de regímenes de 500 mg una vez al día y dos veces al día. Las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas obtenidas después de múltiples regímenes orales de una vez al día fueron aproximadamente 5,7 y 0,5 µg/mL, respectivamente, después de la múltiple dosificación oral de dos veces al día, estos valores fueron aproximadamente 7,8 y 3,0 µg/mL, respectivamente. Después de una dosificación intravenosa, las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas obtenidas después de múltiples regímenes de una vez al día fueron alrededor de 6,4 y 0,6 µg/mL, respectivamente; después de una múltiple dosificación intravenosa de dos veces al día, estos valores son alrededor de 7,9 y 2,3 µg/mL, respectivamente.

ÁNTRAX POR INHALACIÓN:

**Levofloxacina en adultos con regimen de 500 mg por vía oral o intravenosa una vez al día se asocia con una clínica estadísticamente significativa.**

En adultos, la seguridad de Levofloxacina para duraciones de tratamientos de hasta 28 días es bien caracterizada. De todos modos, información perteneciente a usos extendidos de 500 mg diarios hasta 60 días es limitado.

Distribución

El volumen medio de distribución de la Levofloxacina por lo general varía de 74 a 112 L después de dosis únicas y múltiples de 500 mg, indicando distribución esparcida en los tejidos corporales. La penetración de la Levofloxacina en los tejidos de la piel es rápida y extensiva. La relación de biopsia del tejido de la piel a AUC plasmática es de aproximadamente 2. La relación del líquido a AUC plasmática es de aproximadamente 1. La Levofloxacina también penetra rápidamente en tejidos óseos corticales y esponjosos tanto en la cabeza femoral como en el fémur distal. Las concentraciones máximas de Levofloxacina en estos tejidos varían de 2,4 a 15 µg/g por lo general obtenidas en 2 a 3 horas después de la dosificación oral.

En un rango clínicamente relevante (1 a 10 µg/mL) de concentraciones séricas/ plasmáticas de Levofloxacina, la Levofloxacina se encuentra aproximadamente 24 a 38 % unida a las proteínas séricas a través de todas las especies estudiadas, según lo determinado por el método de diálisis de equilibrio. La Levofloxacina se encuentra principalmente unida a la albúmina sérica en seres humanos. La Levofloxacina que se une a las proteínas séricas es independiente de la concentración de la droga.

Metabolismo y Eliminación

La Levofloxacina es estereoquímicamente estable en plasma y orina y no se invierte metabólicamente a su enantiómero, la D-ofloxacina. La Levofloxacina pasa el metabolismo limitado en seres humanos y principalmente se excreta como droga inalterada en la orina.

Después de una administración oral, aproximadamente el 87 % de la dosis administrada se recupera como droga inalterada en la orina dentro de las 48 horas, mientras que menos del 4 % de la dosis se recupera en las heces en 72 horas. Menos del 5 % de una dosis administrada se recuperó en la orina como metabolitos N-óxido y desmetilo, los únicos metabolitos identificados en seres humanos. Estos metabolitos tienen actividad farmacológica poco relevante.

La vida media de eliminación plasmática terminal promedio de la Levofloxacina varía de aproximadamente 6 a 8 horas después de dosis únicas o múltiples de Levofloxacina. El clearance renal y el clearance corporal aparente medio total variaron alrededor de 144 a 226 mL/min y 96 a 142 mL/min, respectivamente. El clearance renal con más porcentaje de filtración glomerular sugiere que se produce secreción tubular de la Levofloxacina además de su filtración glomerular. La administración concomitante ya sea de cimetidina o de probenecid proporciona aproximadamente una reducción del 24 % y 36 % en el clearance renal de la Levofloxacina, indicando que la secreción de la Levofloxacina se produce en el túbulo proximal renal. No se hallaron cristales de Levofloxacina en ninguna muestra de orina recientemente recolectada de pacientes recibiendo Levofloxacina.

POSOLOGIA

Oral

La dosis habitual para adultos: Comprimidos en pacientes con función renal normal es de 750, 500 o 250 mg por vía oral cada 24 horas dependiendo de la condición a tratar. Los antiácidos que contengan calcio, magnesio o aluminio, como así también sucralfato, cationes bivalentes o trivalentes tales como hierro o multivitaminas que contengan zinc, o productos que contengan cualquiera de estos componentes no deben tomarse dentro del período de dos horas antes o después de la administración de Levofloxacina. (Ver Interacción con Medicamentos y Alimentos)

Intravenosa

Los frascos vial de dosis única requieren dilución antes de la administración. (Ver Preparación de Levofloxacina Inyectable para Administración). La dosis habitual para adultos de Levofloxacina I.V. es de 250, 500 o 750 mg administrada por infusión lenta durante un período de 60 a 90 minutos cada 24 horas según se describe en la siguiente tabla de dosificación.

Programa de Dosificación

Pacientes con Función Renal Normal (es decir, CLCR > 50 mL/min).

Infección*	Dosis Unitaria	Frec.	Duración
Infecciones respiratorias agudas			
Exacerbación de Bronquitis Crónica	500 mg	c/24h	5-7 días
Neumonía Adquirida de la Comunidad	500 mg	c/24h	7-14 días
Neumonía Adquirida de la Comunidad	750 mg	c/24h	5 días
Sinusitis	500 mg	c/24h	10-14 días
Sinusitis	750mg	c/24h	5 días
Neumonía Nosocomial	750 mg	c/24h	7-14 días
Infecciones de piel y estructural de piel			
Infección de piel y partes blandas	500 mg	c/24h	7-10 días
Infección de piel y partes blandas complicada	750 mg	c/24h	7-14 días
Neumonía Nosocomial	750 mg	c/24h	7-14 días
Prostatitis Bacteriana Crónica	500 mg	c/24h	28 días
Infecciones del tracto urinario			
Infección Urinaria complicada y pielonefritis aguda	250 mg	c/24h	10 días
Infección Urinaria complicada y pielonefritis aguda	750 mg	c/24h	5 días
Infección Urinaria No complicada	250 mg	c/24h	3 días
Osteomielitis	500 mg	c/24h	6-12 semanas

\*Debido a los patógenos designados.

Pacientes con Insuficiencia Renal (es decir, CLCR < 50 mL/min)

Administre Levofloxacina con precaución en presencia de insuficiencia renal. Se debe realizar una observación clínica cuidadosa y estudios de laboratorio adecuados antes y durante la terapia ya que se puede reducir la eliminación de Levofloxacina. No es necesario realizar ajustes para pacientes con un clearance de creatinina ≥ 50 mL/min. En aquellos pacientes con deterioro de la función renal (clearance de creatinina <50 mL/min), es necesario un ajuste del régimen de dosificación para evitar la acumulación de Levofloxacina debido a una disminución del clearance.

La siguiente tabla muestra cómo ajustar la dosis en base al clearance de creatinina.

Pacientes con Insuficiencia Renal (es decir, CLCR ≤ 50 mL/min).

Estado Renal	Dosis Inicial	Dosis Posterior
<i>Infecciones Respiratorias Agudas / Infección de piel y partes blandas no Complicada/ Osteomielitis/ Neumonía Adquirida de la Comunidad/ Sinusitis/ Prostatitis Bacteriana Crónica</i>		
CLCR de 50 a 80 mL/min	No es necesario ajustar la dosis	
CLCR de 20 a 49 mL/min	500 mg	250 mg c/24h
CLCR de 10 a 19 mL/min	500 mg	250 mg c/48h
Hemodíalisis	500 mg	250 mg c/48h
NAC	500 mg	250 mg c/48h
<i>Infección de piel y partes blandas Complicada /Neumonía Nosocomial/ Neumonía adquirida en la comunidad/ Sinusitis Bacteriana Aguda</i>		
CLCR de 20-a 49 mL/min	750 mg	750 mg c/48h
CLCR de 10-a 19 mL/min	750 mg	500 mg c/48h
Hemodíalisis	750 mg	500 mg c/48h
Díálisis Peritoneal Ambulatoria	750 mg	500 mg c/48h
<i>Infección Urinaria Complicada / Pielonefritis Aguda</i>		
CLCR ≥ 20 mL/min	No es necesario ajustar la dosis	
CLCR de 10 a 19 mL/min	250 mg	250 mg c/48h
Infección Urinaria no complicada	No es necesario ajustar la dosis	

CLCR = clearance de creatinina

Cuando sólo se conoce el valor de creatinina sérica, se puede utilizar la siguiente fórmula para estimar el clearance de creatinina hasta determinar el valor correspondiente:

Hombres: CLCR (mL/min) =  $\frac{\text{Peso (kg)}}{72} \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}$

Mujeres: 0,85 x el valor calculado para hombres

La creatinina sérica debería representar una función renal estable

Régimen de Dosificación Alternativo c/24 h para Pacientes con Insuficiencia Renal

Dosificación en la Función Renal Normal	Clearance de Creatinina	Clearance de Creatinina	Hemodíálisis o Diálisis Peritoneal
Cada 24 Horas	30 a 49 mL/min	<30 mL/min	Ambulatoria Crónica (CAPD)
750 mg	Dosis inicial de 750 mg, luego 500 mg cada 24 horas	Dosis inicial de 750 mg, luego 250 mg cada 24 horas	Dosis inicial de 750 mg, luego 250 mg cada 24 horas

Ántrax por Inhalación (post-exposición)

\* Adultos: 500 mg cada 24 horas durante 60 días. Se debe comenzar con la administración de la droga lo antes posible después de una sospecha o confirmación de una exposición a B. anthracis en aerosol. Esta indicación se basa en un parámetro sustituto. Es probable que las concentraciones plasmáticas de Levofloxacina logradas en seres humanos predigan el beneficio clínico. (Ver Propiedades Farmacocinéticas). No se ha estudiado la seguridad de Levofloxacina en adultos para duraciones de terapias de más allá de 28 días. Sólo se debe utilizar un tratamiento prolongado con Levofloxacina cuando el beneficio justifique el riesgo. Se puede instituir una terapia secuencial (intravenosa a oral) según el criterio del médico.

Administración

Oral

Administración oral de 500 mg con alimentos prolonga el tiempo hacia una concentración máxima en aproximadamente 1 hora y disminuye ligeramente la concentración máxima en alrededor del 14 % luego de la administración del comprimido. Levofloxacina comprimidos puede administrarse sin considerar los alimentos (ver Propiedades Farmacocinéticas).

Sólo debe ser administrado por infusión intravenosa. No se debe administrar por vía intramuscular, intratecal, intraperitoneal ni subcutánea.

ADVERTENCIA: SE DEBE EVITAR LA INFUSIÓN INTRAVENOSA RÁPIDA O EN BOLO. La inyección debe ser aplicada por vía intravenosa lenta durante un período de no menos de 60 minutos para 250 mg o 500 mg. (Ver Advertencias y Precauciones).

Frascos viales de dosis única

**LOS FRASCOS VIAL DE DOSIS ÚNICA DE LEVOFLOXACINA I.V. DEBEN SER DILUIDOS ADICIONALMENTE CON UNA SOLUCIÓN ADECUADA ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA** (Ver Soluciones Intravenosas Compatibles). La concentración de la solución diluida resultante debe ser de 5 mg/mL antes de la administración.

Sólo se disponen de datos limitados sobre la compatibilidad de la inyección intravenosa de Levofloxacina con otras sustancias intravenosas, por lo tanto, no deben ser agregados aditivos ni otras medicaciones a Levofloxacina IV en frascos ampolla de dosis única ni aplicados por infusión simultáneamente a través de la misma línea intravenosa. Si la misma línea intravenosa es utilizada para la infusión secuencial de varias drogas diferentes, la línea debe ser lavada antes y después de la infusión de Levofloxacina IV con una solución para infusión compatible con Levofloxacina IV y con cualquier otra droga administrada por esta línea común.

Instrucciones para el uso de la solución Intravenosa

Levofloxacina I.V. EN FRASCOS VIALES DE DOSIS ÚNICA:

Este producto parenteral debe ser inspeccionado visualmente para determinar cualquier partícula extraña antes de la administración. Las muestras que contienen partículas visibles deben ser descartadas.

Debido a que este producto no contiene conservantes ni agentes bacteriostáticos, debe emplearse una técnica aséptica para la preparación de la solución parenteral final. Debido a que los frascos ampolla son para una sola dosis, cualquier resto de la porción no utilizada en el frasco ampolla debe descartarse. Cuando se emplea para dos dosis de 250 mg del frasco ampolla de 20 mL que contiene 500 mg de Levofloxacina, el contenido completo del frasco vial debe ser retirado usando un procedimiento de una sola extracción y debe prepararse y conservarse una segunda dosis para su posterior uso. (Ver Estabilidad de Levofloxacina IV)

Frascos vial de dosis única - Después de la Dilución.

Preparar la dosis deseada de Levofloxacina de acuerdo con la siguiente tabla: Concentración de la dosis deseada	Del frasco ampolla, retirar un volumen de
250 mg	10 mL (Frasco ampolla de 20 mL)
500 mg	20 mL (Frasco ampolla de 20 mL)
750 mg	30 mL (Frasco ampolla de 30 mL)

Por ejemplo para preparar una dosis de 500 mg usando el frasco vial de 20 mL(25mg/mL) retirar 20 mL y diluir con un solución intravenosa compatible a un volumen total de 100 mL.

Soluciones Intravenosas Compatibles:

Cualquiera de las siguientes soluciones intravenosas puede ser utilizada para preparar una solución de 5 mg/mL de Levofloxacina con los valores de pH aproximados:

Fluidos Intravenosos	pH de la solución de Levofloxacina 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 Ringerlactato	4,62
Inyección de Dextrosa 5% / Plasma-Lyte 56	5,03
Inyección de Solución de Dextrosa 5%	4,61
Cloruro de Sodio 0,45% y Cloruro de Potasio 0,15%	
Inyección de Lactato Sódico (M/6)	5,54

Estabilidad de Levofloxacina I.V.:

Cuando se almacena en las condiciones recomendadas, Levofloxacina I.V., en frascos ampolla de 20 mL Estabilidad de Levofloxacina I.V. frascos viales de dosis única - Después de la Dilución:

Levofloxacina I.V., al ser diluido en un fluido intravenoso compatible a una concentración entre 0,5 mg/mL y 5 mg/mL, es estable durante 72 horas almacenado a 25° C o menos, y durante 14 días almacenado en refrigeración a 5° C en recipientes plásticos para administración intravenosa. Las soluciones que son diluidas en una solución intravenosa compatible y congelada en frascos de vidrio o recipientes plásticos para administración intravenosa son estables durante 6 meses almacenados a –20° C. **DESCONGELAR LAS SOLUCIONES CONGELADAS A TEMPERATURA AMBIENTE DE 25° C O EN HELADERA A 8° C. NO FORZAR LA DESCONGELACION CON IRRADIACION CON MICROONDAS NI CON IMMERSION EN BAÑO DE AGUA. NO VOLVER A CONGELAR DESPUÉS DEL DESCONGELAMIENTO INICIAL.**

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a la levofloxacina, a otros agentes antimicrobianos quinolonas o a cualquier otro componente de este producto.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Ántrax por inhalación en pediátricos

La Levofloxacina no está indicada para el tratamiento de pacientes menores a los 18 años de edad. Las quinolonas, incluyendo la Levofloxacina, causan artropatía. La incidencia de trastornos musculoesqueléticos definidos por el protocolo fue mayor en niños tratados durante aproximadamente 10 días con levofloxacina que en niños tratados con antibióticos no fluoroquinolonas durante aproximadamente 10 días. (Ver Reacciones Adversas y Efectos Colaterales).

Hipersensibilidad y/o reacciones anafiláticas

Se han informado casos de hipersensibilidad y/o reacciones anafilácticas serias y ocasionalmente fatales en pacientes que recibían terapia con quinolonas, incluyendo Levofloxacina. Estas reacciones ocurren frecuentemente después de la primera dosis. Algunas reacciones estuvieron acompañadas por colapso cardiovascular, hipotensión/ shock, convulsiones, pérdida del conocimiento, hormigueo, angioedema, obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria, picazón y otras reacciones cutáneas serias.

A la primera aparición de rash cutáneo o cualquier otro signo de hipersensibilidad, debe discontinuarse inmediatamente la administración de Levofloxacina.

Eventos debidos a mecanismo inmunológico desconocido

Se han informado casos serios y algunas veces fatales debidos a un mecanismo inmunológico desconocido en pacientes que recibían terapia con quinolonas, incluyendo con poca frecuencia, Levofloxacina. Estos eventos pueden ser severos y por lo general ocurren después de la administración de dosis múltiples. Las manifestaciones clínicas pueden incluir uno o más de los siguientes episodios: fiebre, rash o reacciones dermatológicas severas, vasculitis, artralgia, mialgia; enfermedad del suero, neumonitis alérgica; nefritis intersticial; insuficiencia o falla renal aguda; hepatitis; ictericia; insuficiencia hepática o necrosis aguda; anemia, incluyendo hemolítica y aplásica; trombocitopenia, leucopenia; agranulocitosis; pancitopenia y/u otras anomalías hematológicas. El producto debe ser inmediatamente interrumpido a la primera aparición de un rash cutáneo o de cualquier otro signo de hipersensibilidad, debiéndose instituir medidas de soporte.

Efectos a nivel sistema nervioso central

Se han informado convulsiones, psicosis tóxicas y aumento de la presión intracraneana (incluyendo pseudotumor cerebral) en pacientes que reciben quinolonas, incluyendo Levofloxacina. Las quinolonas pueden causar también estimulación del sistema nervioso central, que puede conducir a temblores, inquietud, ansiedad, mareos, confusión, alucinaciones, paranoia, depresión, pesadillas, insomnio, y con poca frecuencia, pensamientos o actos suicidas. Estas reacciones pueden ocurrir después de la primera dosis. Si estas reacciones ocurren en pacientes que reciben Levofloxacina, la droga debe ser discontinuada, debiéndose instituir medidas adecuadas de inmediato. Al igual que con todas las quinolonas, la Levofloxacina debe ser utilizada con precaución en pacientes con trastornos conocidos o sospechados del sistema nervioso central que puedan predisponer a convulsiones o a una disminución del umbral convulsivo (por ej., arteriosclerosis cerebral severa, epilepsia) o en presencia de otros factores de riesgo que puedan predisponer a convulsiones o disminuir el umbral convulsivo (por ej., tratamiento con cierto tipo de drogas, disfunción renal).