

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### LEVOXIN

### COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

**500 mg**

#### USO ADULTO

Uso oral

#### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Levofloxacinó (en forma hemihidratada) 500 mg

Excipientes: Lauril sulfato de sodio, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Povidona K30, Hidroxipropilmetilcelulosa/polietilenglicol, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo y rojo) c.s.

#### CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico sistémico simple, perteneciente al grupo de las quinolonas.

#### INDICACIONES

Levofloxacinó está indicado en el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por agentes sensibles al levofloxacinó, tales como:

- Infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, incluido sinusitis aguda, exacerbaciones agudas de bronquitis crónica y neumonía adquirida en la comunidad.
- Infecciones de piel y tejido subcutáneo, tales como impétigo, abscesos, furúnculos, celulitis y erisipela.
- Infecciones del tracto urinario incluyendo pielonefritis.
- Neumonía nosocomial.
- Prostatitis

## CONTRAINDICACIONES

Levofloxacinó está contraindicado en casos de hipersensibilidad conocida al levofloxacinó, a otros agentes antimicrobianos derivados de las quinolonas, o a cualquier componente de la formulación.

También está contraindicado en pacientes con historia de problemas relacionados con la administración de quinolonas.

## INFORMACIONES TÉCNICAS

### PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

#### Mecanismo de acción

Levofloxacinó es un agente antibacteriano sintético de amplio espectro, para administración oral o infusión intravenosa. Químicamente, levofloxacinó es el isómero levógiro del racémico ofloxacinó, un agente antibacteriano quinolónico. La actividad antibacteriana de ofloxacinó se debe básicamente al isómero-L. El mecanismo de acción de levofloxacinó y de otros antibacterianos quinolónicos se basa en la inhibición de la ADN-girasa (topoisomerasa bacteriana II), una enzima necesaria para la replicación, transcripción, restauración y recombinación del DNA. En ese sentido, el isómero-L produce más puentes de hidrógeno y, por lo tanto, uniones más estables con la DNA-girasa. Microbiológicamente, esto se traduce en una actividad antibacteriana 25 a 40 veces mayor para el isómero-L que para el isómero-D. Los derivados quinolónicos inhiben rápida y específicamente la síntesis del DNA bacteriano.

#### Microbiología

- Levofloxacinó presenta actividad *in vitro* contra un amplio espectro de bacterias aeróbicas y anaeróbicas gram + gran -.  
La actividad bactericida de levofloxacinó es rápida y terapéuticamente ocurre en niveles próximos a la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM).
- Levofloxacinó exhibe actividad *in vitro* contra las siguientes cepas de microorganismos:

#### • Aerobios Gram-positivos

*Enterococcus faecalis*\*

*Staphylococcus aureus methi-S*

*Staphylococcus haemolyticus methi-S*

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococcus*, grupo C y G

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae peni-I/S/R\**

*Streptococcus pyogenes\**

• **Aerobios Gram-negativo**

*Acinetobacter baumannii\**

*Citrobacter freundii\**

*Eikenella corrodens*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter agglomerans*

*Enterobacter cloacae\**

*Escherichia coli\**

*Haemophilus influenzae ampi-S/R\**

*Haemophilus para-influenzae\**

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae\**

*Moraxella catarrhalis b+/ b-*

*Morganella morganii\**

*Pasteurella multocida*

*Proteus mirabilis\**

*Proteus vulgaris*

*Providencia rettgeri*

*Providencia stuartii*

*Pseudomonas aeruginosa\**

*Serratia marcescens\**

• **Anaerobios**

*Bacteroides fragilis*

*Clostridium perfringens*

*Peptostreptococcus*

• **Otros microorganismos**

*Chlamydia pneumoniae*\*

*Chlamydia psittaci*

*Legionella pneumophila*\*

*Mycoplasma pneumoniae*\*

• **Microorganismos con susceptibilidad intermedia**

**Aerobios Gram-positivos:**

*Staphylococcus haemolyticus methi – R*

**Aerobios Gram-negativos:**

*Burkholderia cepacia*

**Anaerobios:**

*Bacteroides ovatus,*

*Bacteroides thetaiotamicron,*

*Bacteroides vulgatus y Clostridium difficile.*

• **Microorganismos resistentes**

**Aerobios Gram-positivos:**

*Staphylococcus aureus methi – R*

\* La eficacia clínica fue comprobada a través de estudios clínicos.

Levofloxacino es activo contra las cepas productoras de beta-lactamasas de los microorganismos listados anteriormente.

Levofloxacin no es activo contra el *Treponema pallidum*.

La resistencia a levofloxacin debida a la mutaci3n espont3nea *in vitro* es un fen3meno muy raro. Aunque se ha observado resistencia cruzada entre levofloxacin y otras fluoroquinolonas, algunos microorganismos resistentes a otras quinolonas, como ofloxacin, pueden ser sensibles a levofloxacin. A falta de un test de sensibilidad a levofloxacin, la sensibilidad de los microorganismos a ofloxacin puede ser utilizada para predecir la sensibilidad al primero.

Sin embargo, aunque los microorganismos sensibles al ofloxacin puedan ser considerados sensibles a levofloxacin, lo contrario no siempre es verdadero.

### **Propiedades Farmacocin3ticas**

Levofloxacin es r3pida y casi completamente absorbido despu3s de la administraci3n oral. El peak de concentraci3n plasm3tica se produce 1 o 2 horas despu3s de la ingest3n. La biodisponibilidad absoluta de una dosis oral de 500 mg de levofloxacin es de aprox. 99%. La ingest3n de alimentos no altera de manera significativa la absorci3n de levofloxacin.

Las concentraciones plasm3ticas de levofloxacin despu3s de la administraci3n intravenosa son semejantes y comparables con las obtenidas despu3s de la administraci3n oral (cuando se utilizan dosis equivalentes, mg/mL). Por lo tanto, la v3a oral y la v3a intravenosa pueden ser consideradas intercambiables. La farmacocin3tica de levofloxacin es lineal y previsible despu3s de dosis 3nicas y dosis m3ltiples de 50 a 600 mg. Las concentraciones plasm3ticas aumentan proporcionalmente con el aumento de las dosis orales entre 250 y 1000 mg. El estado de equilibrio se produce en un periodo de 3 d3as. El volumen medio de distribuci3n de levofloxacin var3a en general, entre 89 y 112 litros despu3s de dosis 3nicas o m3ltiples de 500 mg, indicando una amplia distribuci3n a los tejidos.

Las concentraciones m3ximas de levofloxacin en la mucosa bronquial y fluido epitelial despu3s de una administraci3n de 500 mg fueron de 8,3 a 10,8 mcg/mL respectivamente. Estas concentraciones fueron alcanzadas en aprox. 1 hora despu3s de la administraci3n. La concentraci3n en tejidos pulmonares despu3s de la administraci3n de 500 mg por v3a oral fue de aproximadamente 11,3 mcg/g y fue alcanzada 4 a 6 horas despu3s de la administraci3n.

Las concentraciones en pulmones excedieron la del plasma. En fluidos vesicales las concentraciones m3ximas de levofloxacin fueron de 4,0 y 6,7 mcg/mL, 2-4 horas despu3s de la administraci3n, despu3s de 3 d3as de dosis con dosis de 500 mg, una o dos veces al d3a, respectivamente.

El levofloxacin posee una baja penetraci3n en fluidos cerebro-espinal.

La penetraci3n de levofloxacin en la bilis es r3pida y completa. El levofloxacin tambi3n penetra r3pidamente en el tejido 3seo, tanto en la cabeza del f3mur y en su parte distal.

Los picos de concentración en el tejido varían de 2,4 a 15 mcg/g y se obtienen de 2 a 3 horas después de la administración oral. La unión de levofloxacin a proteínas séricas es de aproximadamente 30 a 40%.

El levofloxacin es estereoquímicamente estable en plasma y en orina y no se convierte metabólicamente en su enantiómero, a D-ofloxacin. La biotransformación de levofloxacin es limitada, una vez que la droga es básicamente excretada inalterada en orina. Después de la administración oral, aproximadamente 87% la dosis administrada es recuperada inalterada, en orina, en un período de 48 horas, en cuanto menos del 4% de la dosis es recuperada en heces, en un período de 72 horas. Las concentraciones promedio urinarias, 8-12 horas después de la administración de una dosis oral única de 150 mg, 300 mg o 500 mg de levofloxacin fueron 44 mg/L, 91 mg/L y 200 mg/L, respectivamente. Menos del 5% de la dosis administrada y recuperada en orina como metabolito de desmetil y N-óxido, los únicos metabolitos identificados en el hombre. Estos metabolitos no presentan actividad farmacológica relevante.

La vida media de eliminación plasmática de levofloxacin varía de 6 a 8 hrs, después de la administración de dosis únicas o de dosis múltiples.

La farmacocinética de levofloxacin es alterada en pacientes con insuficiencia renal, por tanto, es necesario un ajuste de dosis (Ver posología).

No hay diferencias significativas en cinética de levofloxacin entre jóvenes y ancianos, a no ser las diferencias asociadas a clearance de creatinina.

El análisis separado de individuos del sexo femenino y masculino demostró diferencias variando desde pequeñas a no significativas en la farmacocinética de levofloxacin con relación al sexo. El significado clínico de estas diferencias aún no está claro.

**Otórguese la condición de producto bioequivalente** respecto del producto de referencia Tavanic comprimidos recubiertos 500 mg, de propiedad de Sanofi-Adventis de Chile S.A.

## **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

Se han relatado convulsiones y psicosis tóxicas en pacientes en tratamiento con derivados quinolónicos, incluyendo levofloxacin.

Las quinolonas también pueden provocar aumento de la presión intracraneana y estimulación del sistema nervioso central pudiendo desencadenar temores, inquietudes, ansiedad, mareos, confusión, alucinaciones, paranoia, depresión, pesadillas, insomnio y raramente pensamientos suicidas. Estas reacciones pueden ocurrir después de la primera dosis. En casos de aparición de algunas de estas reacciones, el tratamiento se deberá discontinuar y administrar las medidas adecuadas para superar la situación.

En casos de infecciones nosocomiales causadas por pseudomonas aeruginosa puede ser necesaria una terapia combinada y en casos extremadamente graves de neumonía neumocócica el uso de levofloxacinó puede no ser la terapia de primera elección.

Como todas las quinolonas, levofloxacinó debe ser usado con precaución en pacientes con disturbios del sistema nervioso central, sospechosos o confirmados, o casos que poseen una predisposición a convulsiones (ej: arteriosclerosis cerebral grave, epilepsia) o con presencia de otros factores de riesgo que aumenten la predisposición a convulsiones o disminuyan el umbral de convulsión (ej: tratamiento con otras drogas, disfunción renal).

Si hay diarrea, particularmente grave, persistente y con sangre, durante o después del tratamiento con levofloxacinó puede ser sintomático de una dolencia asociada a clostridium difficile, y en forma más grave colitis pseudomembranosa. En el supuesto de una colitis pseudomembranosa la administración de levofloxacinó debe ser interrumpida y medidas específicas de soporte deben ser adoptadas sin demora, productos que inhiben el peristaltismo son contraindicados en esta situación.

Rupturas de tendones de hombro, mano y Aquiles, y que requirieron reparación quirúrgica o que resultan con incapacidad prolongada fueron descritas en pacientes que recibieron quinolonas. El riesgo de ruptura del tendón puede aumentar con la administración concomitante de corticosteroide. El tratamiento con levofloxacinó debe ser interrumpido si el paciente tiene dolor, inflamación o rotura del tendón. Los pacientes deben descansar y evitar el ejercicio hasta que el diagnóstico de tendinitis o ruptura del tendón ha sido excluido. La ruptura del tendón puede ocurrir durante o después de la terapia con quinolonas.

Las reacciones de fotooxidación de moderadas a graves se observaron en los pacientes expuestos a luz directa del sol durante el tratamiento con antibióticos de quinolona. La exposición excesiva a la luz o los rayos solares U.V artificial, debe ser evitada mientras tanto. Sin embargo, en los ensayos clínicos, la fotooxidación se observó en menos de 0,1% de los pacientes. Si hay fotooxidación, el tratamiento debe ser interrumpido.

Al igual que con otras quinolonas, se han reportado alteraciones en la glucosa sanguínea, por lo general en pacientes diabéticos en tratamiento concomitante con un agente hipoglucémico oral o con insulina. En estos pacientes, se recomienda un cuidadoso monitoreo de la glucosa sanguínea. Si ocurre una reacción hipoglucémica, el tratamiento con levofloxacinó se debe suspender.

Reacciones anafilácticas y/o hipersensibilidad grave y en ocasiones mortales se registraron en pacientes que recibieron tratamiento con quinolonas. Estas reacciones se producen frecuentemente después de la primera dosis. Algunas reacciones fueron acompañadas por colapso cardiovascular, hipotensión/shock, convulsiones, pérdida de la conciencia, hormigueo, angioedema, obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria, prurito y otras reacciones cutáneas graves. El tratamiento con levofloxacinó deberá interrumpirse inmediatamente ante la aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Incidentes graves y en ocasiones fatales, debido a un mecanismo inmunológico aún desconocido en pacientes que fueron tratados con quinolonas, incluyendo, en raras ocasiones, (levofloxacin). Estos eventos pueden ser severos y generalmente ocurren después de la administración de dosis múltiples. Las manifestaciones clínicas, aisladas o asociadas, pueden incluir: fiebre, erupciones cutáneas o reacciones dermatológicas graves, vasculitis, artralgia, mialgia, enfermedad del suero; neumonitis alérgica, nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda, hepatitis; necrosis hepática aguda; hepatitis, ictericia, anemia incluyendo hemolítica y aplásica, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia, y/u otras anormalidades hematológicas. La medicación se debe suspender inmediatamente ante la aparición de la erupción o cualquier otro signo de hipersensibilidad y medidas de apoyo deben ser realizadas.

### **USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

Estudios de evaluación de reproducción en animales no mostraron preocupación específica. Sin embargo, en ausencia de datos en seres humanos y debido al gran riesgo experimental de daño causado por fluoroquinolonas en cartílago de organismos en crecimiento, levofloxacin no debe ser utilizado en mujeres embarazadas.

Los estudios en ratas no provocaron cambios en la fecundidad y la reproducción con dosis de hasta 360 mg/kg/día. Levofloxacin no fue teratogénico en ratas con dosis orales de hasta 810 mg/kg/día o dosis intravenosas de 160 mg/kg/día. Debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes de madres bajo el tratamiento con levofloxacin, este no debe utilizarse durante la lactancia.

### **USO PEDIÁTRICO**

La seguridad y la eficacia de la utilización del levofloxacin en niños y adolescentes en periodo de crecimiento no ha sido establecida. Sin embargo, se ha demostrado que las quinolonas producen erosiones en articulaciones que soportan peso y otros signos de artropatía, en animales jóvenes de varias especies. Por lo tanto, el uso de levofloxacin en estos grupos de edad no es recomendable.

- Uso en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal

Hay que tener cuidado cuando se administre levofloxacin en los pacientes con insuficiencia renal, ya que el fármaco se excreta principalmente por el riñón. En pacientes con insuficiencia renal es necesario ajustar la dosis para evitar el acumulo de levofloxacin debido a la disminución de depuración (ver "Dosis y administración").

- Efectos sobre la capacidad para conducir y/o manejar maquinaria



El levofloxacino puede provocar efectos neurológicos adversos tales como: vértigo, mareos y alteraciones visuales. Por lo tanto, el paciente debe ser advertido de no conducir vehículos, operar máquinas o al realizar otras actividades que requieren una coordinación activa y de alerta mental, hasta saber cuál es la reacción individual del paciente frente al fármaco.

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

- En la administración por vía oral concomitante de levofloxacino con sales de hierro y los antiácidos que contienen aluminio y magnesio, la absorción de levofloxacino se reduce significativamente. Se recomienda que las preparaciones que contienen cationes bivalentes y trivalentes, tales como sales de hierro o antiácidos que contienen aluminio y magnesio, sean administradas dos horas antes o después de la administración levofloxacino. No se encontró interacción con carbonato de calcio.

- La biodisponibilidad de levofloxacino se reduce significativamente en administración concomitante con sucralfato y levofloxacino. En el caso que sea necesario administrar sucralfato y levofloxacino, se recomienda esperar dos horas entre la administración de los dos fármacos.

Al igual que con otras quinolonas, la administración concomitante de levofloxacino y teofilina puede aumentar la vida media de esta última, y elevar los niveles de teofilina en suero y aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas a teofilina. Puede haber una reducción pronunciada en el umbral de convulsiones con la administración concomitante de quinolonas y teofilinas, drogas antiinflamatorias no esteroideas u otros agentes que disminuyen el umbral convulsivo. Por lo tanto, los niveles de teofilina deben ser controlados cuidadosamente y los ajustes necesarios de sus dosis deben ser realizados, si es necesario, cuando el levofloxacino se administra conjuntamente. Reacciones adversas, incluyendo convulsiones, pueden ocurrir con o sin elevación del nivel de teofilina en el suero. Ningún efecto significativo de levofloxacino sobre las concentraciones plasmáticas, AUC u otros parámetros de biodisponibilidad de la teofilina fueron detectados en un estudio de participación de 14 voluntarios sanos. De manera similar, ningún efecto aparente de teofilina sobre la biodisponibilidad y absorción de levofloxacino fue observado. Las concentraciones de levofloxacino fueron aproximadamente un 13% más alto en la presencia de fenbufeno que cuando se administra por separado.

La administración concomitante de levofloxacino con warfarina y/o digoxina, con el carbonato calcio, con glibenclamida y ranitidina, no requiere ninguna modificación de las dosis en ninguno de los compuestos.

La vida media de ciclosporina se incrementó en un 33% cuando se administra simultáneamente con levofloxacino.

Probenecida y cimetidina provocó un efecto estadísticamente significativo sobre la eliminación de levofloxacino. El clearance renal de levofloxacino fue reducido por Cimetidina (24%) y Probenecida (34%). Esto es debido a que ambos fármacos son capaces de bloquear la secreción de tubular renal de levofloxacino. Sin embargo, las dosis ensayadas en el estudio, las diferencias cinéticas estadísticamente significativas no tienen relevancia clínica, de todos modos, se debe tener

precaución en la administración concomitante de levofloxacin con fármacos que afectan a la secreción tubular renal como probenecida y cimetidina, especialmente con alteraciones renales.

## **REACCIONES ADVERSAS**

Levofloxacin es generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas más comunes fueron: Diarrea, náuseas, vaginitis, y aumento enzimas hepáticas. Se han reportado reacciones adversas tales como: flatulencia, dolor abdominal, prurito, rash, dispepsia, insomnio, exantema, mareos, erupción cutánea, vómitos, anorexia, dolor de cabeza, aumento de la bilirrubina y creatinina sérica, eosinofilia, leucopenia, astenia, crecimiento excesivo de hongos y proliferación de otros microorganismos resistentes.

Menos frecuentemente se reportaron otras reacciones comunes de derivados quinolónicos, que independientemente de la relación con la droga, se consideraron significativos del punto de vista médico: alteraciones de coordinación, la función hepática, insuficiencia renal aguda, reacciones de agresividad, artritis, convulsiones, depresión, granulocitopenia, alucinaciones, manía, pancreatitis, Paranoia, fotosensibilidad, diarrea con sangre que puede ser indicativa de colitis pseudomembranosa, disturbios del sueño, tendinitis, neutropenia, trombocitopenia, eritema multiforme, daño órgano, urticaria, espasmo bronquial, taquicardia, hipotensión, disnea, parestesias, temblor, ansiedad, temblores, artralgias y mialgias.

Se ha reportado en muy raras ocasiones reacciones tales como, angioedema, hipotensión, choque anafiláctico, hipoglucemia, la ruptura del tendón, neumonía, agranulocitosis, alérgica y fiebre.

Casos aislados de erupciones bulosas, hipoestesia, disturbios visuales y auditivos, trastornos del gusto y del olfato, alucinaciones, rabdomiolisis, anemia hemolítica y pancitopenia.

## **POSOLOGÍA**

Los comprimidos de levofloxacin pueden ser administrados 1 ó 2 veces al día. La dosis dependiendo de la gravedad de la infección y de la sensibilidad del patógeno. La duración del tratamiento varía en función de los resultados clínicos, con un periodo de duración máxima de 14 días.

Al igual que con otros antibióticos, el tratamiento de levofloxacin se debe continuar por un mínimo 48 - 72 horas después de que la fiebre ceda y cuando hay evidencia de la erradicación del agente patógeno. Puede ser modificado el tratamiento, de intravenoso inicial a tratamiento por vía oral después de algunos días, de acuerdo con las condiciones del paciente. Teniendo en cuenta la bioequivalencia entre la dosificación oral y parenteral, la misma dosis puede ser utilizada.

Las tablas a seguir nos dan orientaciones sobre las dosis y duración del tratamiento, de acuerdo con el tipo de infección y de acuerdo a la función renal.

**Pacientes con función renal normal (clearance de creatinina –  $CL_{cr} > 50$  mL/min)**

<b>Infecciones del tracto urinario /pielonefritis aguda</b>		
Clearance de Creatinina	Dosis inicial	Dosis subsecuente
$CL_{cr} \geq 20$ mL/min.	No es necesario ajustar la dosis	No es necesario ajustar la dosis
$CL_{cr}$ de 10 a 19 mL/min	250 mg	250 mg cada 48 hrs

Infección	Dosis Unitaria	Frecuencia	Duración
Exacerbación bronquitis crónica	250 a 500 mg	Cada 24 hrs	5 – 7 días
Pneumonía	500 mg	Cada 12 a 24 hrs	7 – 14 días
Sinusitis	500 mg	Cada 24 hrs	10 – 14 días
Infección de la piel y tejido subcutáneo	250 a 500 mg	Cada 12 a 24 hrs	7 – 10 días
Infecciones del tracto urinario o pielonefritis aguda	250 mg	Cada 24 hrs	10 días
Prostatitis	500 mg	Cada 24 hrs	4 semanas

**Pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina –  $CL_{cr} < 50$  mL/min)**

<b>Infección respiratoria aguda/infección de piel y tejido subcutáneo</b>		
Clearance de Creatinina	Dosis inicial	Dosis subsecuente
$CL_{cr}$ de 20 a 49 mL/min	500 mg	250 mg cada 24 hrs
$CL_{cr}$ de 10 a 19 mL/min	500 mg	250 mg cada 48 hrs
Hemodiálisis	500 mg	250 mg cada 48 hrs
CADP*	500 mg	250 mg cada 48 hrs

\*CADP = Diálisis peritoneal ambulatoria crónica.

**SOBREDOSIS**

De acuerdo con el estudio de toxicidad en animales, el caso más importante después de un acontecimiento por sobredosis con levofloxacino son síntomas del sistema nervioso central, como confusión, vértigo, alteraciones de la conciencia, y convulsiones, así mismo como reacciones gastrointestinales, náuseas y erosiones de mucosa gástrica. El levofloxacino no se elimina a través de hemodiálisis o diálisis peritoneal de manera eficiente. No existe antídoto específico.

**Pacientes ancianos**

Deben seguir la orientación descrita anteriormente. No hay necesidades de ajuste de dosis, Siempre que el paciente no tenga patología renal.

**ALMACENAMIENTO**

Conservar el medicamento a temperatura ambiente (entre 15 y 30 °C).

Proteger de la luz y humedad excesiva.

Mantener lejos del alcance de los niños y en su envase original.