

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### LEVOXIN

### COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

**750 mg**

**Bioequivalencia:** Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

#### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Levofloxacino (hemihidratado) 750 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Povidona K30, Almidón glicolato de sodio, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio, Talco, Estearil fumarato de sodio, Alcohol polivinílico, Macrogol, Copovidona, Caolinita, Lauril sulfato de sodio, Dióxido de titanio, Óxido férrico amarillo, Óxido férrico rojo, c.s.

#### FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos Recubiertos

#### VIA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

Uso Adulto

#### CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico. Fluoroquinolonas.

#### INDICACIONES

Está indicado para el tratamiento en adultos de infecciones bacterianas sensibles a levofloxacino: sinusitis aguda, exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad,

infecciones complicadas del tracto urinario incluyendo pielonefritis, infecciones de la piel y tejidos blandos, neumonía nosocomial y prostatitis.

## ACCIÓN DEL MEDICAMENTO

Levofloxacino 750 mg es un medicamento que pertenece al grupo de los antibióticos. Levofloxacino 750 mg está indicado para uso oral, en el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes sensibles a Levofloxacino.

## RESULTADOS DE EFICACIA

### Datos de seguridad preclínica

**Toxicidad aguda:** Los valores de la dosis letal media (DL 50) obtenidos en ratas y ratones después de la administración oral de levofloxacino fueron de 1500-2000 mg/Kg. La administración de 500 mg/Kg, por vía oral en monos indujo pocos efectos colaterales además del vómito.

**Toxicidad en dosis repetidas:** Se condujeron estudios con alimentación forzada en ratones y monos con duración de uno y seis meses. Las dosis fueron de 50, 200, 800 mg/kg/día y 20, 80, 320 mg/kg/día durante 1 y 6 meses en ratones y 10, 30, 100 mg/kg/día y 10, 25, 62,5 mg/kg/día durante 1 y 6 meses en monos.

Los signos de reacciones al tratamiento fueron discretos en ratones, con efectos leves principalmente en la dosis de 200 mg/kg/día o más, con discreta reducción en el consumo de alimentos y alteración leve de los parámetros hematológicos y bioquímicos. En ese estudio se concluyó que el NOEL (Nivel de Efecto Adverso No Observado) fue de 200 y 20 mg/kg/día después de 1 y 6 meses, respectivamente.

La toxicidad después de la dosis oral en monos fue mínima con reducción en el peso corporal de 100 mg/kg/día concomitante con salivación, diarrea y disminución del pH urinario en algunos animales en esta dosis. No se observó toxicidad en el estudio de 6 meses. Los NOELs se definieron de la siguiente manera: 30 y 62,5 mg/kg/día después de 1 y 6 meses, respectivamente.

En el estudio de seis meses, el NOEL se definió del siguiente modo: 20 y 62,5 mg/kg/día en ratones y monos, respectivamente.

**Carcinogenicidad:** No se observó ninguna indicación de potencial carcinógeno en estudio de 2 años, en ratones con administración dietética (0, 10, 30 y 100 mg/kg/día).

**Genotoxicidad:** Ante la ausencia de activación metabólica, el levofloxacino no indujo mutaciones génicas en células bacterianas o de mamíferos, pero indujo aberraciones cromosómicas en células de pulmón de hámster chino in vitro en concentraciones iguales o superiores a 100 µg/mL. Pruebas in vivo (micronúcleos, alteración de cromátides hermanas, síntesis de ADN no programada y pruebas letales dominantes) no mostraron ningún potencial genotóxico.

**Teratogenicidad:** El levofloxacinó no fue teratogénico en ratones, en dosis orales tan altas como 810 mg/kg/día. No se observó ninguna teratogenicidad en conejos en dosis oral de 50 mg /kg/día.

**Toxicidad reproductiva:** El levofloxacinó no causó daño en la fertilidad o en el desarrollo reproductivo en ratones con dosis orales tan altas como 360 mg/kg/día. El levofloxacinó no presentó efectos en la fertilidad, y su único efecto en el feto fue la maduración retardada como resultado de la toxicidad materna.

**Fototoxicidad:** Estudios en ratones después de la administración oral mostraron que el levofloxacinó presenta actividad fototóxica apenas en dosis muy elevadas. El levofloxacinó no demostró ningún potencial genotóxico en los ensayos de fotomutagenicidad y redujo el potencial de desarrollo de tumor en los ensayos de fotocarcinogenicidad.

**Toxicidad en las articulaciones:** En común con otras fluoroquinolonas, el levofloxacinó mostró efectos en los cartílagos (vesículas y cavidades) en ratones y perros. Estos efectos fueron más característicos en animales jóvenes.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propiedades farmacodinámicas

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

**Microbiología:** El levofloxacinó presenta actividad *in vitro* contra un amplio espectro de bacterias aeróbicas y anaeróbicas gram-positivas y gram-negativas.

La actividad bactericida del levofloxacinó es rápida y frecuentemente ocurre en niveles próximos de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM).

El levofloxacinó exhibe actividad *in vitro* contra la mayoría de las cepas de los microorganismos citados a seguir:

- **Aerobios Gram-negativo**

*Acitnetobacter 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\**

- **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.

**• 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\**

**• Anaerobios**

*Bacteroides fragilis*

*Clostridium perfringens*

*Peptostreptococcus*

**• Otros microorganismos**

*Chlamydia pneumoniae\**

*Chlamydia psittaci*

*Legionella pneumophila*\*

*Mycoplasma pneumoniae*\*

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

El levofloxacinó es activo contra las cepas productoras de beta-lactamasas de los microorganismos listados anteriormente. El levofloxacinó no es activo contra el *Treponema pallidum*.

Resistencia al levofloxacinó debido a la mutaci3n espontánea *in vitro* es un fenómeno muy raro. Aunque se haya observado resistencia cruzada entre levofloxacinó y otras fluoroquinolonas, algunos microorganismos resistentes a otras quinolonas, como el ofloxacinó, pueden ser sensibles al levofloxacinó. Ante la falta de una prueba de sensibilidad al levofloxacinó, la sensibilidad del microorganismo al ofloxacinó puede ser utilizada para predecir la sensibilidad al levofloxacinó.

Sin embargo, aunque los microorganismos sensibles al ofloxacinó puedan ser considerados sensibles al levofloxacinó, lo contrario no siempre es verdadero.

### **Propiedades farmacocinéticas**

El levofloxacinó es rápido y casi completamente absorbido después de la administraci3n oral. El pico de concentraci3n plasmática se obtiene de una a dos horas después de la ingesti3n. La biodisponibilidad absoluta de una dosis oral de 500 mg de levofloxacinó es de aproximadamente un 99%. La ingesti3n de alimentos no altera de manera clínicamente significativa la absorpci3n del levofloxacinó.

La actividad del levofloxacinó depende de su concentraci3n, y el predictor más utilizado para medir su eficacia clínica y microbiológica es la relaci3n entre el área bajo la curva de tiempo de la concentraci3n plasmática (AUC) dividida por la concentraci3n inhibitoria mínima (MIC). Una raz3n AUC/MIC mayor que 30 es utilizada en algunos estudios para prever la actividad *in vivo*, particularmente contra el neumococo, pero una raz3n más elevada (>100) parece indicar un efecto bactericida, reduciendo el potencial de acontecer mutaci3n bacteriana. En análisis farmacodinámicos simulados con levofloxacinó 750 mg, la probabilidad de que se obtenga una relaci3n AUC/MIC  $\geq 30$  en el plasma fue  $\geq 97\%$ . (1).

Después de la administraci3n oral, el levofloxacinó es rápidamente absorbido y las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas en 1 a 2 horas. Las concentraciones plasmáticas del levofloxacinó después de la administraci3n intravenosa son semejantes comparables en extensi3n (AUC), a las obtenidas después a la administraci3n oral, cuando se utilizan dosis equivalentes (mg/mg). Por tanto, la vía oral y la vía intravenosa pueden ser consideradas intercambiables. La farmacocinética del levofloxacinó es lineal y previsible después de la administraci3n de dosis únicas

y dosis múltiples de 50 a 600 mg. Las concentraciones plasmáticas aumentan proporcionalmente con el aumento de las dosis orales, en un rango de 250 a 1.000 mg.

El estado de equilibrio se alcanza en un período de 3 días.

El volumen medio de distribución del levofloxacino varía, en general, de 89 a 112 litros después de dosis únicas o múltiples de 500 mg, indicando una amplia distribución por los tejidos.

Las concentraciones máximas del levofloxacino en la mucosa bronquítica y fluido epitelial después de la administración de 500 mg fueron de 8,3 mcg/g y 10,8 mcg/mL, respectivamente. Estas concentraciones fueron alcanzadas en aproximadamente una hora después de la administración. La concentración en los tejidos pulmonares después de la administración de 500 mg por vía oral fue de aproximadamente 11,3 mcg/g y fue alcanzada 4 a 6 horas después de la administración. Las concentraciones en los pulmones constantemente excedieron a las del plasma. En los fluidos vesicales las concentraciones máximas de levofloxacino fueron de 4,0 e 6,7 mcg/mL, 2 - 4 horas después de la administración, después de 3 días con dosis de 500 mg, una o dos veces al día, respectivamente.

Levofloxacino posee baja penetración en el fluido cerebro-espinal.

La penetración del levofloxacino en la bilis es rápida y completa. El levofloxacino también penetra rápidamente en el tejido óseo, tanto en la cabeza del fémur como en su parte distal. Los picos de concentración tisular varían de 2,4 a 15 mcg/g y son obtenidos cerca de 2 a 3 horas después de la administración oral. La ligación del levofloxacino a las proteínas séricas es de aproximadamente 30 a 40%.

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

La vida media de eliminación plasmática terminal media del levofloxacino varía de 6 a 8 horas, después de la administración de dosis únicas o de dosis múltiples.

La farmacocinética del levofloxacino queda alterada en pacientes con insuficiencia renal, por lo tanto, es necesario un ajuste en la dosis (véase ítem "Posología").

No hay diferencias significativas en la cinética del levofloxacino entre jóvenes y adultos mayores, a no ser las diferencias asociadas al *clearance* de creatinina.

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

## **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

### **Adultos:**

La posología recomendada es de 1 comprimido una vez al día en pacientes con función renal normal durante un total de 7 a 14 días, de acuerdo con la indicación médica.

En los pacientes con función renal comprometida (clearance de creatinina <50mL/min), el ajuste de la posología es necesario para evitar la acumulación de levofloxacinó debido a la disminución de la depuración.

Depuración de la creatinina entre 20 y 49 mL/min: la dosis es de 1 comprimido de 750 mg cada 48 horas.

Depuración de la creatinina entre 10 y 19 mL/min: la dosis inicial es de 1 comprimido de 750 mg y después de 1 comprimido de 500mg cada 48 horas.

Hemodiálisis o diálisis peritoneal crónica: la dosis inicial es de 1 comprimido de 750 mg y después continuar con 1 comprimido de 500 mg cada 48 horas.

Pacientes con infección por HIV y enfermedad renal crónica o enfermedad renal en etapa terminal: Clearance de Creatinina <50mL/min deben recibir una dosis de 500 mg, seguida de 250 mg cada 48 horas. Pacientes con Clearance de Creatinina entre 50 y 80 mL/min deben recibir una dosis inicial de 500 mg, seguidas de 250 mg cada 24 horas; Pacientes con Clearance de creatinina < 30mL/min deben recibir 750 a 1000 mg 3X/semana.

Este medicamento no debe ser partido, abierto o masticado.

## **CONTRAINDICACIONES**

Levofloxacinó 750 mg no debe ser utilizado en:

- pacientes con hipersensibilidad al levofloxacinó, a otras quinolonas o a cualesquiera otros componentes de la fórmula del producto;
- pacientes con epilepsia;
- pacientes con historia de problemas en el tendón relacionadas con la administración de fluoroquinolona;



- niños o adolescentes;
- durante el embarazo y
- mujeres lactantes.

El uso en niños y adolescentes, durante el embarazo y en mujeres lactantes está contraindicado porque, a juzgar por los experimentos en animales, el riesgo de daños causados en los cartílagos del organismo en crecimiento no puede ser excluido completamente.

**Este medicamento está contraindicado en el rango etario pediátrico.**

### **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

**Pacientes predispuestos a convulsiones:** Como con cualquier otra quinolona, el levofloxacinó debe ser utilizado con extrema cautela en pacientes predispuestos a convulsiones.

Estos pacientes pueden estar con lesión preexistente del sistema nervioso central, o en tratamiento concomitante con fenbufeno y antiinflamatorios en los esteroides similares o con fármacos que disminuyen el umbral de la convulsión cerebral, como la teofilina (véase ítem “Interacciones medicamentosas”).

**Colitis pseudomembranosa:** En caso de diarrea, particularmente grave, persistente y/o con sangre, durante o después del tratamiento con levofloxacinó puede ser indicativa de colitis pseudomembranosa debido a *Clostridium difficile*. Ante la sospecha de colitis pseudomembranosa, la administración de levofloxacinó debe ser suspendida inmediatamente.

El tratamiento con antibiótico específico apropiado debe ser iniciado inmediatamente (por ejemplo: vancomicina oral, teicoplanina oral o metronidazol). Productos que inhiben el peristaltismo son contraindicados en esta situación.

**Tendinitis:** La tendinitis, raramente observada con quinolonas, puede ocasionalmente llevar a ruptura envolviendo particularmente el tendón de Aquiles. Este efecto indeseable puede ocurrir en las 48 horas de inicio del tratamiento y puede ser bilateral. Los pacientes adultos mayores están más predispuestos a tendinitis. El riesgo de ruptura del tendón puede aumentar en la administración concomitante de corticosteroides. Ante la sospecha de tendinitis, el tratamiento con levofloxacinó debe ser interrumpido inmediatamente.

El tratamiento apropiado (por ejemplo: inmovilización) debe ser iniciado en el tendón afectado.

## **Embarazo**

**Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica o del cirujano-dentista.**

**Categoría de riesgo en el embarazo: categoría C**

Estudios de reproducción en animales no mostraron ninguna preocupación específica. Sin embargo, esta contraindicación se basa en la ausencia de datos humanos y debido al riesgo de daños en estudios experimentales utilizando fluoroquinolonas, incluyendo el levofloxacin, en los cartílagos de organismos en crecimiento.

## **Lactancia**

Levofloxacin no debe ser utilizado por mujeres lactantes. Ante la ausencia de datos humanos y debido al riesgo de daños demostrado en estudios experimentales, causados por fluoroquinolonas, incluyendo el levofloxacin, en los cartílagos del organismo en crecimiento, esta actitud restrictiva es justificada. (Véase ítems Contraindicaciones y Datos de seguridad preclínica).

## **Precauciones**

**Adultos mayores:** No hay necesidad de ajuste de las dosis, siempre que esos pacientes no tengan alteraciones en la función renal. (Véase ítem Advertencias y Precauciones - Prolongación del Intervalo QT).

**Niños y adolescentes:** El uso en niños y adolescentes menores de 18 años está contraindicado debido al riesgo de daños causados en los cartílagos de organismos en crecimiento, lo que no puede ser excluido completamente, considerando los experimentos y animales.

## **RESTRICCIONES A GRUPOS DE RIESGO**

**Pacientes con insuficiencia en el hígado:** No es necesario el ajuste de la dosis, una vez que levofloxacin no es extensivamente metabolizado por el hígado, siendo su principal vía de excreción, la renal.

**Pacientes con insuficiencia renal:** La dosis de levofloxacin debe ser ajustada en los pacientes con insuficiencia renal, una vez que el levofloxacin es excretado principalmente por los riñones.

**Prevención de la fotosensibilización:** Aunque la fotosensibilización sea muy rara con levofloxacin, se recomienda que los pacientes no se expongan innecesariamente a la excesiva luz solar directa, o

a los rayos U.V. artificiales (por ejemplo: luz ultravioleta, solarium) a fin de prevenir la fotosensibilización.

**Sobreinfección:** Como otros antibióticos, el uso de levofloxacino, especialmente prolongado, puede resultar en un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. Las evaluaciones repetidas de las condiciones de los pacientes son esenciales. Deben tomarse medidas apropiadas, en caso de que ocurra sobreinfección durante el tratamiento.

**Prolongación del Intervalo QT:** Se relataron casos muy raros de prolongación del intervalo QT en pacientes utilizando fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino. Se debe tener precaución en el uso de fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino, en pacientes con factores de riesgo conocidos para la prolongación del intervalo QT, tales como:

- Adultos mayores
- Disturbio electrolítico (hipocalcemia, hipomagnesemia).
- Síndrome QT largo congénito
- Enfermedad cardíaca (por ejemplo: insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio, bradicardia).
- Uso concomitante de medicamentos que son conocidos por prolongar el Intervalo QT (por ejemplo: antiarrítmicos clases IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos). (Véase ítem Pacientes Adultos mayores, Interacciones Medicamentosas, Reacciones Adversas, Sobredosis).

**Pacientes con deficiencia en la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa:** Pacientes con defecto latente o actual en la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden estar predispuestos a reacciones hemolíticas cuando son tratados con agentes antibacterianos quinolónicos, y esto tiene que ser tenido en cuenta cuando se utilice el levofloxacino.

**Hipoglucemia:** Como con todas las quinolonas, fue relatada hipoglucemia, generalmente en pacientes diabéticos recibiendo tratamiento concomitante con agentes hipoglucemiantes orales (p.ej. glibenclamida) o con insulina. En esos pacientes diabéticos se recomienda el monitoreo cuidadoso de la glucosa sanguínea.

**Neuropatía periférica:** Se relató neuropatía periférica sensorial o sensoriomotriz, la cual puede ser de inicio rápido, en pacientes recibiendo fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino.

En el caso que el paciente presente síntomas de neuropatía, el levofloxacino debe ser suspendido, eso minimizará un posible riesgo de desarrollo de una condición irreversible.

**Efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas:** Algunas reacciones adversas (por ejemplo: mareos/vértigo, somnolencia, disturbios visuales) pueden perjudicar la habilidad de los pacientes en concentrarse y reaccionar; por lo tanto, puede constituir un riesgo en situaciones donde esas habilidades son de extrema importancia (por ejemplo: conducir vehículos u operar máquinas).

**Abuso y dependencia:** Probablemente no exista riesgo de que ocurra abuso o dependencia con el uso de levofloxacin.

**Riesgo de uso por vía de administración no recomendada:** No hay estudios de los efectos de levofloxacin administrado por vías no recomendadas. Por lo tanto, por seguridad y para mayor eficacia de este medicamento, la administración debe ser solamente por vía oral.

**Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación del médico o del cirujano - dentista.**

## **EFFECTOS ADVERSOS**

Las informaciones abajo informadas están basadas en datos de estudios clínicos, en 5244 pacientes tratados con levofloxacin y en una extensa experiencia post-comercialización. De acuerdo con las recomendaciones de la CIOMS, se han utilizado los siguientes índices de frecuencia:

Muy Común: Arriba del 10%

Común: del 1% al 10%

Poco común: del 0,1% al 1%

Raro: del 0,01% al 0,1%

Muy raro: menos del 0,01%

Casos aislados

### **- Reacciones anafilácticas/anafilactoides, reacciones cutáneas**

Común: rash, prurito.

Poco común: erupción cutánea, flebitis, reacción de hipersensibilidad.

Raro: urticaria, broncoespasmo/disnea, necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell).

Muy raro: angioedema, hipotensión, fotosensibilización.

Casos aislados: erupciones ampollosas graves como Síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme exudativo, fototoxicidad, shock anafiláctico/anafilactoide

Algunas veces, las reacciones anafilácticas/anafilactoides y mucocutáneas pueden ocurrir aun después de la primera dosis.

### - Gastrointestinal, metabolismo

Común: náuseas, vómitos, diarrea, indigestión, constipación, dolor abdominal.

Poco común: anorexia, dispepsia, hiperglucemia, hipoglucemia, hipercalcemia, pancreatitis, estomatitis, diarrea con sangre, que en casos muy raros puede ser indicativa de enterocolitis, incluyendo colitis pseudomembranosa.

### - Neurológica/Psiquiátrica

Común: mareos/vértigo, cefalea, insomnio.

Poco común: somnolencia, desorden del sueño, pesadillas, confusión, convulsiones, temblores, ansiedad, depresión.

Raro: reacciones psicóticas (por ejemplo: alucinaciones), parestesia, agitación.

Muy raro: neuropatía periférica sensorial o sensomotriz, disturbios visuales (diplopía) y auditivos, disturbios en el paladar y olfato.

Casos aislados: desórdenes psicóticos con comportamiento de autolesión, incluyendo actos o idealizaciones suicidas, encefalopatía, neuropatía periférica, pseudotumor cerebral, hipertensión intracraneal, delirium, paranoia.

### - Cardiovascular

Común: dolor torácico, edema.

Poco común: arritmia ventricular, taquicardia ventricular, paro cardíaco.

Raro: taquicardia, hipotensión, vasculitis.

Muy raro: shock (anafiláctico/anafilactoide).

Casos aislados: *Torsade de pointes*, prolongación del intervalo QT. (Véase el ítem Advertencias - Prolongación del Intervalo QT)

### - Músculo-esquelética

Poco común: alteraciones en la marcha, artralgia, artritis, artropatía, mialgia, tendinitis.

Muy raro: debilidad muscular.

Casos aislados: rabdomiolisis, lesiones musculares, exacerbación de miastenia gravis, ruptura del tendón (por ejemplo: tendón de Aquiles).

#### **- Problemas hepáticos y renales**

Poco común: aumento de enzimas hepáticas, aumento de la bilirrubina y creatinina sérica, alteración de la función hepática, insuficiencia renal aguda.

Raro: necrosis hepática, hepatitis, ictericia.

Muy raro: reacciones hepáticas

Casos aislados: nefritis intersticial, insuficiencia hepática con casos fatales.

#### **- Disturbios Hematológicos**

Poco común: anemia, leucopenia, disturbios granulocitopénicos, trombocitopenia.

Raro: neutropenia, leucopenia, pancitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, agranulocitosis, púrpura trombocitopénica.

Casos aislados: eosinofilia, aumento del tiempo de protrombina.

#### **- Otros**

Común: candidiasis urogenital, vaginitis, disnea.

Poco común: astenia, sobrecrecimiento de hongos y proliferación de otros microorganismos resistentes.

Raro: fiebre, pirexia, enfermedad del suero.

Muy raro: neumonitis alérgica.

Casos aislados: alveolitis extrínseca alérgica.

#### **- Otros efectos indeseables posiblemente relacionados con la clase de las fluoroquinolonas**

Muy raro: síntomas extrapiramidales y otras alteraciones en la coordinación muscular, vasculitis de hipersensibilidad y crisis de porfiria en pacientes con porfiria.

### **INTERACCIONES**

**Alimentos:** No existe interacción clínicamente significativa de levofloxacino comprimidos con alimentos. Levofloxacino comprimido puede, por lo tanto, ser administrado paralelamente con alimentos (véase ítem Propiedades farmacocinéticas).

**Sales de hierro o antiácidos conteniendo magnesio o aluminio:** Se recomienda que las preparaciones que contengan cationes bivalentes o trivalentes como sales de hierro o antiácidos que contengan magnesio o aluminio no sean administradas dos horas antes o después de la administración de levofloxacino comprimidos. No se observó interacción con carbonato de calcio.

**Sucralfato:** La biodisponibilidad de levofloxacino comprimidos es significativamente reducida en la administración concomitante con sucralfato. En el caso que el paciente esté recibiendo sucralfato y levofloxacino comprimidos, es recomendable administrar el sucralfato 2 horas después de la administración de levofloxacino comprimidos.

**Teofilina, fenbufeno o antiinflamatorios no esteroideos similares:** En los estudios clínicos, no hubo interacción farmacocinética con levofloxacino y teofilina. Sin embargo, puede ocurrir una reducción pronunciada en el umbral de convulsión cerebral en la administración concomitante de quinolonas y teofilina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos u otros agentes que disminuyen el umbral de la convulsión. Las concentraciones de levofloxacino fueron aproximadamente un 13% más altas ante la presencia de fenbufeno que cuando fueron administradas separadamente.

**Probenecid y cimetidina:** Se debe tener cautela en la administración concomitante de levofloxacino con drogas que afectan la secreción tubular renal, como probenecid y cimetidina, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. La probenecid y la cimetidina causarán un efecto estadísticamente significativo en la eliminación del levofloxacino. El clearance renal del levofloxacino fue reducido por la cimetidina (24%) y probenecid (34%). Esto ocurre porque ambas drogas son capaces de bloquear la secreción tubular renal del levofloxacino. Sin embargo, en las dosis probadas en estudio, las diferencias cinéticas estadísticamente significativas no tienen relevancia clínica.

**Ciclosporina:** La vida media de la ciclosporina es aumentada un 33% cuando se administra concomitantemente al levofloxacino. No se requiere el ajuste de dosis de la ciclosporina, una vez que este aumento no es clínicamente relevante.

**Antagonistas de la vitamina K:** Se ha relatado en pacientes tratados concomitantemente con levofloxacino y antagonistas de la vitamina K (ej.: warfarina), alteraciones en las pruebas de coagulación (tiempo de protrombina corregido) y/o sangrado, los cuales puedan ser graves.

Por lo tanto, los parámetros de coagulación deben ser monitoreados en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K.

### **Medicamentos conocidos por prolongar el Intervalo QT**

El levofloxacino, como otras fluoroquinolonas, deben utilizarse con precaución en pacientes que están recibiendo medicamentos conocidos por prolongar el Intervalo QT (por ejemplo: antiarrítmicos clases IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos). (Véase ítem Advertencias y Precauciones - Extensión del Intervalo QT).

## Otros

Se condujeron estudios clínicos farmacológicos para investigar posibles interacciones farmacocinéticas entre levofloxacino y algunas drogas comúnmente prescritas. La farmacocinética del levofloxacino no fue afectada en cualquier proporción clínicamente significativa cuando esta se administró concomitantemente a las siguientes drogas: carbonato de calcio, digoxina, glibenclamida, ranitidina y warfarina.

## Pruebas de laboratorio

El levofloxacino puede inhibir el crecimiento del microorganismo *Mycobacterium tuberculosis* y, por tanto, puede proporcionar resultados falso-negativos en los diagnósticos bacteriológicos de la tuberculosis.

En pacientes tratados con levofloxacino, la determinación de opioides en la orina puede presentar resultados falso-positivos. Puede ser necesario confirmar exámenes de opioides a través de métodos más específicos.

## SOBREDOSIS

De acuerdo con estudios de toxicidad en animales, los signos más importantes después de la ocurrencia de sobredosis oral aguda con levofloxacino son: síntomas en el Sistema Nervioso Central como confusión, mareos, alteraciones de conciencia y convulsiones. Pueden ocurrir reacciones gastrointestinales como náuseas y erosiones de la mucosa.

En estudios de farmacología clínica realizados con sobredosis, se observó el aumento del intervalo QT.

## Tratamiento

En caso de sobredosis, el paciente debe ser observado cuidadosamente (incluyendo monitoreo del ECG) y debe implementarse tratamiento sintomático.

Si ocurre sobredosis aguda, se debe considerar también el lavado gástrico y pueden utilizarse antiácidos para la protección de la mucosa gástrica.

La hemodiálisis, incluyendo diálisis peritoneal y CAPD (diálisis peritoneal ambulatoria continua) no son efectivas en remover el levofloxacino del cuerpo. No existe antídoto específico.



**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños. Conservar en su envase original entre 15° - 30°C. Proteger de la humedad.