



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

LEVOFLOXACINO

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL E INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Quinolonas antibacterianas
Código ATC: J01MA.12

3.1. Farmacodinamia

El Levofloxacinó es un antibiótico fluoroquinolóna con actividad bactericida. Su acción es debida a la inhibición de 2 enzimas topoisomerasas tipo II (ADN-girasa y topoisomerasa IV) indispensables para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN bacteriano.

Ha demostrado actividad *in vitro* y en infecciones clínicas frente a bacterias Gram (+) y Gram (-) como:

Gram (+): *Staphylococcus aureus* sensible a metilina, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Enterococcus faecalis*.

Gram (-): *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* y *Serratia marcescens*.

Otros patógenos: *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*.

3.2. Farmacocinética

Posterior a su administración oral el Levofloxacinó se absorbe rápido y casi completamente (99%) en el tracto gastrointestinal, generando niveles plasmáticos pico en 1-2 horas y concentraciones en su estado estable a las 48 horas con la administración continua. La presencia de alimentos no altera de manera significativa o clínicamente importante su biodisponibilidad.

Se une a proteínas en un 24-38% y se distribuye ampliamente a los tejidos y fluidos corporales (Vd: 74-112 L). Atraviesa la placenta en forma limitada y no se conoce con precisión si se excreta en la leche materna.





Se biotransforma en muy escasa magnitud y sin intervención del sistema P₄₅₀. Se excreta mayoritariamente como fármaco inalterado por la orina (mediante filtración glomerular y secreción tubular) en un 87% y menos del 4% por las heces. Menos de un 5% de la dosis administrada es recuperada en orina como metabolitos inactivos. Su vida media de eliminación plasmática de 6-8 horas y se prolonga en pacientes con insuficiencia renal.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios en animales no mostraron evidencias de carcinogenicidad, teratogenicidad, fetotoxicidad o de trastornos de la fertilidad asociados al Levofloxacin. En las evaluaciones de potencial mutagénico fue positivo en los ensayos *in vitro* de intercambio de cromátidas hermanas y de aberraciones cromosómicas en células pulmonares de hámster chino. Sin embargo, resultó negativo en las pruebas *in vitro* de mutación genética de células bacterianas (*Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*) y de mamífero (CHO/HGPRT), así como en los ensayos de micronúcleos de ratón, de letales dominantes en ratón, de síntesis no programada de ADN en células de rata y de intercambio de cromátidas hermanas en ratones.

En animales inmaduros (ratas y perros) el Levofloxacin por vía oral e IV produjo lesiones persistentes en cartílagos de articulaciones que soportan peso.

4. INDICACIONES

Tratamiento de infecciones causadas por gérmenes sensibles al Levofloxacin.
Tratamiento de neumonía nosocomial.
Tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad.
Tratamiento de infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos.
Tratamiento de prostatitis crónica.
Tratamiento de infecciones no complicadas del tracto urinario.

5. POSOLOGIA

Aplicable sólo a pacientes adultos.

5.1. Dosis

Las dosis por ambas vías de administración (oral e intravenosa) son equivalentes. Sin embargo, la vía intravenosa sólo debe ser usada cuando la emergencia lo requiera o en pacientes con incapacidad, intolerancia o contraindicación para la administración oral, preferiblemente en ámbito hospitalario y bajo la supervisión del médico.





Infecciones causadas por gérmenes sensibles: 250-750 mg c/24 horas.

Neumonía nosocomial: 750 mg c/24 horas por 7-14 días.

Neumonía adquirida en la comunidad: 750 mg c/24 horas por 7 – 14 días.

Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos: 750 mg c/24 horas por 7-14 días.

Prostatitis crónica: 500 mg c/24 horas por 28 días.

Infecciones no complicadas del tracto urinario: 250 mg c/24 horas por 3 días.

5.2. Dosis máxima diaria

750 mg/día

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia hepática: No se requieren ajustes de dosificación.

Ancianos: No se requieren ajustes de dosificación.

Insuficiencia renal: Ajustar la dosis (oral o IV) con base en la tasa de depuración de creatinina del paciente cuando ésta sea menor de 50 ml/min, como a continuación se propone:

Dosis c/24 h con función renal normal	Depuración de creatinina (ml/min)	Ajuste de dosis
250 mg	20 - 49	No se requieren ajustes.
250 mg	10 - 19	250 mg c/48 horas. En infecciones no complicadas de vías urinarias no se requieren ajustes.
250 mg	< 10 (*)	No existe información disponible.
500 mg	20 - 49	Dosis inicial de 500 mg, seguida por 250 mg c/24 horas.
500 mg	10 - 19	Dosis inicial de 500 mg, seguida por 250 mg c/48 horas.
500 mg	< 10 (*)	Dosis inicial de 500 mg, seguida por 250 mg c/48 horas. (**).
750 mg	20 - 49	750 mg c/48 horas.
750 mg	10 - 19	Dosis inicial de 750 mg, seguida por 250 mg c/48 horas.
750 mg	< 10 (*)	Dosis inicial de 750 mg, seguida por 250 mg c/48 horas (**).





- (*) Incluye pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal continua ambulatoria
- (**) No se requieren dosis adicionales luego de la diálisis.

Cuando solo se dispone de la concentración sérica de creatinina, las siguientes fórmulas (basadas en el sexo, peso y edad del paciente) permiten calcular aproximadamente la tasa de depuración de creatinina a partir de dicho valor:

$$\text{Depuración (ml/min) en hombres} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{(72) \times \text{creatinina sérica (mg/100 ml)}}$$

$$\text{Depuración (ml/min) en mujeres} = (0.85) \times (\text{depuración en hombres})$$

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Tabletas y comprimidos: Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas y a la misma hora todos los días.

Solución inyectable para infusión IV: Para su administración IV la concentración de la solución de Levofloxacino debe ser de 5 mg/mL como máximo. De no ser así, deberá diluirse previamente con cloruro de sodio al 0.9% u otro vehículo compatible. Administrar sólo mediante infusión IV lenta; la dosis de 250-500 mg en un período no menor de 60 minutos y la dosis de 750 mg en un período no menor de 90 minutos. Una infusión más rápida podría dar lugar a hipotensión severa. Luego de la dilución, la estabilidad de la solución resultante a la concentración de 5 mg/mL (o menor) será la que señale el fabricante en el prospecto del producto.

El levofloxacino no debe administrarse por vía intramuscular.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Poco frecuentes: Leucopenia, eosinofilia.

Raras: Trombocitopenia, neutropenia.





Frecuencia no conocida: Anemia hemolítica, agranulocitosis, pancitopenia, prolongación del tiempo de protrombina y del Cociente Internacional Normalizado (INR).

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómito, diarrea.

Poco frecuentes: Dolor abdominal, gastritis, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, disgeusia, ageusia

Frecuencia no conocida: Estomatitis, pancreatitis, diarrea con sangre, colitis pseudomembranosa.

Trastornos hepato-biliares

Frecuentes: Aumento de transaminasas.

Poco frecuentes: Aumentos de bilirrubina.

Frecuencia no conocida: Hepatitis, ictericia, daño hepático grave (incluyendo insuficiencia hepática potencialmente fatal).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Anorexia.

Raras: Hipoglicemia.

Frecuencia no conocida: Hiperglicemia, hipoglicemia.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Aumento de creatinina en sangre.

Raras: Insuficiencia renal aguda.

Trastornos cardiovasculares

Raras: Hipotensión, palpitaciones, taquicardia, flebitis.

Frecuencia no conocida: Taquicardia ventricular con riesgo de paro cardíaco, arritmia ventricular, prolongación del intervalo QT, torsión de puntas (*torsades de pointes*).

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareos, insomnio.

Poco frecuentes: Ansiedad, confusión, nerviosismo, somnolencia, temblor

Raras: Depresión, agitación, hiperquinesia, sueños anormales, pesadillas: reacción psicótica (paranoia, alucinaciones), parestesia, convulsiones.

Frecuencia no conocida: Ideación suicida e intento de suicidio, neuropatía periférica, parosmia, anosmia, disquinesia, trastornos extrapiramidales, síncope, aumento de presión intracraneal.

Trastornos respiratorios

Poco frecuentes: Disnea.





Raras: Epistaxis.

Frecuencia no conocida: Broncoespasmo, neumonía alérgica.

Trastornos músculo-esqueléticos

Poco frecuentes: Mialgia, artralgia.

Raras: Debilidad muscular, tendinitis, hipertonía, marcha anormal.

Frecuencia no conocida: Ruptura de tendón, rabdomiólisis, dolor de espalda, dolor en extremidades, artritis, exacerbación de miastenia gravis.

Trastornos del oído y laberinto

Poco frecuentes: Vértigo.

Raras: Tinnitus.

Frecuencia no conocida: Hipoacusia, pérdida de la audición.

Trastornos oculares

Raras: Visión borrosa, reducción de la agudeza visual.

Frecuencia no conocida: Pérdida transitoria de la visión.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Exantema, prurito, urticaria.

Frecuencia no conocida: Eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Hipersensibilidad, angioedema.

Frecuencia no conocida: Reacciones anafilactoides, shock anafiláctico.

Trastornos generales

Poco frecuentes: Reacciones en el sitio de inyección, infecciones micóticas (candidiasis). Raras: Fiebre.

Frecuencia no conocida: dolor torácico.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Los antiácidos, sucralfato, suplementos minerales y productos que contienen cationes bivalentes o trivalentes (como magnesio, aluminio, hierro o zinc) pueden reducir significativamente la absorción gastrointestinal del Levofloxacino (por formación de quelatos) y comprometer su eficacia terapéutica. La interacción, sin embargo, no ocurre con el calcio.

Su co-administración con medicamentos que producen prolongación del intervalo QT podría incrementar el riesgo en tal sentido. Algunos fármacos con este potencial





incluyen: antiarrítmicos clase IA (como Quinidina, Disopiramida y Procainamida) o clase III (como Amiodarona y Sotalol), antidepresivos (como Citalopram, Fluoxetina y tricíclicos), antihistamínicos (como Astemizol), antipsicóticos (como Haloperidol, Pimozida y Clorpromazina), Domperidona y Ondansetrón, entre otros.

Con base en lo observado en los ensayos pre-clínicos con fluoroquinolonas, el uso de Levofloxacino en combinación con agentes antiinflamatorios no esteroideos podría provocar estimulación del sistema nervioso central y aumentar el riesgo de convulsiones.

En pacientes diabéticos que reciben tratamiento con hipoglicemiantes orales (como Glibenclamida) o insulina, se han notificado alteraciones de la glicemia (tanto hipoglicemia como hiperglicemia) asociadas al uso concomitante de Levofloxacino.

El uso concomitante con corticosteroides incrementa el riesgo de ruptura de tendones asociado al Levofloxacino.

El uso de fluoroquinolonas, incluido el Levofloxacino, en pacientes tratados con Warfarina han generado prolongación del tiempo de protrombina y episodios de sangrado.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

En pacientes tratados con Levofloxacino la determinación de opiáceos en orina puede dar resultados falsos positivos. Podría ser necesario confirmar el resultado positivo a opiáceos por algún otro método más específico.

El Levofloxacino puede inhibir el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* y, por lo tanto, dar lugar a resultados falsos negativos en el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Con el uso de Levofloxacino puede producirse tendinitis y ruptura de tendones, especialmente del tendón de Aquiles, aunque puede ocurrir también en hombro, manos, pulgares, bíceps y otros sitios. El riesgo es mayor en adultos mayores de 60 años, en personas con trasplante (renal, cardíaco o pulmonar) y con el uso concomitante de corticosteroides. Puede presentarse durante el tratamiento e inclusive semanas después de haberlo finalizado. Se debe advertir dicha posibilidad a los pacientes, recomendarle abstenerse de actividades de ejercitación física durante la terapia e instruirlos a discontinuar de inmediato la medicación si se presenta dolor y/o inflamación tendinosa o dificultad para articular.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Con el uso de fluoroquinolonas se han reportado casos graves y ocasionalmente fatales de anafilaxia. Por ello, antes de iniciar un tratamiento con Levofloxacino debe investigarse cuidadosamente en el paciente la ocurrencia previa de manifestaciones de hipersensibilidad a fluoroquinolonas o a otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes la posibilidad de hipersensibilidad durante la terapia e instruirlos a suspender de inmediato el medicamento y buscar asistencia médica en caso de aparición repentina de erupción generalizada u otras reacciones cutáneas, inflamación de los párpados, la nariz, la boca o la garganta y dificultad respiratoria.

El uso de fluoroquinolonas, incluido el Levofloxacino, se ha asociado a la ocurrencia de fotosensibilidad, con manifestaciones que incluyen eritema, quemadura moderada o severa, exudación, vesiculación, dolor y edema en las áreas expuestas al sol o a luz UV artificial. Se debe advertir dicho riesgo a los pacientes e instruirlos a evitar en lo posible la exposición excesiva o innecesaria a la luz solar o a la irradiación UV artificial durante el tratamiento y a suspenderlo de inmediato si se presenta la reacción. Así mismo, recomendarles el uso de protectores solares.

Con el Levofloxacino se han reportado casos graves y potencialmente fatales de toxicidad hepática. Por ello, durante el tratamiento se debe vigilar periódicamente la función hepática y, ante la sospecha o evidencia de alguna alteración, suspender su administración, realizar las pruebas diagnósticas pertinentes y establecer las medidas terapéuticas que correspondan. Se debe instruir a los pacientes a interrumpir el tratamiento y buscar de inmediato asistencia médica si se presentan náuseas, fatiga, letargia, prurito, ictericia, orina oscura, dolor en el cuadrante superior derecho u otras manifestaciones que sugieran la posibilidad de una hepatotoxicidad inducida por el medicamento.

Con el uso de Levofloxacino se ha reportado prolongación del intervalo QT, arritmias cardíacas y casos aislados de torsión de puntas (*torsades de pointes*). Debido a ello, se recomienda usar con precaución en pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia no controladas, isquemia miocárdica aguda, bradicardia, prolongación (congénita o adquirida) del QT o que reciben medicamentos con ese potencial (ver: "INTERACCIONES"). Los pacientes de edad avanzada resultan particularmente susceptibles a la posibilidad de dicha reacción.

El uso prolongado de Levofloxacino puede provocar sobrecrecimiento de organismos resistentes o no susceptibles, incluyendo hongos patógenos.

Dado que se han reportado casos graves de diarrea y colitis pseudomembranosa asociados a *Clostridium difficile* con el uso de fluoroquinolonas, se debe considerar dicha posibilidad con el Levofloxacino ante la aparición repentina de diarrea intensa y persistente con náuseas, dolor abdominal y fiebre durante el tratamiento o hasta 2 meses después de finalizado el mismo. Los pacientes ambulatorios deben ser





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

informados de este riesgo e instruidos a notificar de inmediato al médico si ello ocurre. Si se confirma la presencia de *Clostridium difficile*, se debe descontinuar el tratamiento y establecer las medidas clínicas apropiadas.

Se ha demostrado que las fluoroquinolonas disminuyen el umbral convulsivo y pueden desencadenar convulsiones. Por ello, se recomienda precaución al usar Levofloxacino en pacientes con trastornos del sistema nervioso central que predispongan a convulsiones (como epilepsia, arterioesclerosis cerebral severa, irrigación cerebral comprometida o accidente cerebrovascular) y sólo tras una cuidadosa valoración del balance riesgo/beneficio.

En pacientes que reciben fluoroquinolonas se ha descrito reacciones psiquiátricas como depresión, psicosis y alucinaciones, que han llegado a progresar en raras ocasiones hasta la ideación suicida. Dichas reacciones se han presentado algunas veces tras la primera dosis. Por ello, el uso de Levofloxacino en pacientes con trastornos psiquiátricos pre-existentes debe realizarse con precaución extrema y bajo una estricta vigilancia.

En pacientes tratados con fluoroquinolonas se han reportado casos de neuropatía periférica que se manifiestan como parestesias, hipostesias, disestesias o debilidad muscular. Por ello, durante el tratamiento con Levofloxacino se debe prestar especial atención a la aparición precoz de síntomas como escozor, dolor, hormigueo, adormecimiento, sensación vibratoria o pérdida de fuerza a objeto suspender la medicación y prevenir el desarrollo de una condición irreversible.

Existe evidencia experimental de lesión del cartílago articular en animales inmaduros de diversas especies asociado a la administración de fluoroquinolonas, incluido el Levofloxacino. Adicionalmente, algunos estudios clínicos en pacientes pediátricos (edad < 18 años) tratados con Levofloxacino han revelado una mayor incidencia de desórdenes músculo-esqueléticos (artralgia, artritis, tendinopatía y trastornos de la marcha) que la observada en los controles. Debido a ello, el uso del Levofloxacino en menores de 18 años está contraindicado.

Las fluoroquinolonas, incluido el Levofloxacino, tienen actividad bloqueante neuromuscular y podrían exacerbar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis. Se han reportado fatalidades y casos graves que requirieron soporte respiratorio. Se recomienda evitar su uso en pacientes con antecedentes o presencia de dicha condición.

Se debe advertir a los pacientes ambulatorios la importancia de no alterar la dosificación ni interrumpir el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.





En pacientes diabéticos se recomienda precaución y vigilancia periódica de la glicemia (ver "INTERACCIONES").

En pacientes que reciban Levofloxacin y Warfarina se recomienda precaución y vigilancia periódica de los parámetros de coagulación (ver "INTERACCIONES").

8.2. Embarazo

No existen estudios adecuados que demuestren la seguridad del Levofloxacin en mujeres embarazadas. Aunque en los ensayos experimentales con el fármaco no se observó teratogenicidad, estudios en animales inmaduros revelan una incidencia significativa de lesión articular irreversible cuyas implicaciones para un feto durante la osificación son desconocidas. Por lo tanto, y hasta disponer de mayor información, se recomienda como medida de precaución evitar el uso de Levofloxacin durante el embarazo.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce con precisión si el Levofloxacin se distribuye en la leche materna y que no se dispone de información sobre la seguridad de su uso durante la lactancia, sumado al riesgo potencial de lesión articular persistente que sugiere la evidencia experimental, se deberá decidir entre discontinuar la medicación o el amamantamiento sopesando los beneficios a la madre derivados de la terapia y los riesgos que supone para el neonato la suspensión temporal o definitiva de la lactancia. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, se deberá suspender la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula y a otras fluoroquinolonas.

Pacientes menores de 18 años.

Embarazo.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Con base en lo observado en los ensayos con animales y lo reportado durante la post-comercialización, la sobredosificación de Levofloxacin podría ocasionar: mareos, confusión, temblor, alucinaciones, prolongación del intervalo QT y convulsiones.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se deben practicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según





la condición del paciente, mas carbón activado), seguidas por tratamiento sintomático y de soporte, con vigilancia constante del electrocardiograma ante la posibilidad de prolongación del intervalo QT. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal son de escaso valor para remover el fármaco circulante.

11. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETA

11.1. TEXTO PARA LEVOFLOXACINO ORAL

VIA DE ADMINISTRACION: Oral

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Durante su uso evite en lo posible la exposición al sol por el riesgo de fotosensibilización.

El uso prolongado o indiscriminado de este producto puede ocasionar la aparición de gérmenes resistentes.

No exceda la dosis prescrita ni interrumpa el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Pacientes menores de 18 años.

Embarazo.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA Y RECIPE ARCHIVADO

11.2. TEXTO PARA LEVOFLOXACINO IV

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenoso.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA Y RECIPE ARCHIVADO

