

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAVANIC SOLUCIÓN PARA INFUSION INTRAVENOSA 5 mg/mL

FOLLETO de INFORMACIÓN al PROFESIONAL

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS DIVISIÓN REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">13 ABR 2012</div>
N° Ref.: <u>MT 289821/11</u> N° Registro: <u>F-549/08</u> Firma Profesional: _____

TAVANIC®
 Levofloxacinó

COMPOSICION**Comprimidos recubiertos de 500 mg**

Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene: levofloxacinó hemihidrato 512,46 mg (equivalente a 500 mg de levofloxacinó anhidro) Excipientes: ~~arceveidona, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, estearil fumarato de sodio, dióxido de titanio, talco, polietilenglicol, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo~~ **Según última fórmula autorizada en registro sanitario.**

Solución para infusión intravenosa 500 mg (5 mg/ml)

Cada envase con 100 ml de solución para infusión contiene: levofloxacinó hemihidrato 512,46 mg (equivalente a 500 mg levofloxacinó anhidro), Excipientes: ~~cloruro de sodio, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, agua para inyectables~~ **Según última fórmula autorizada en registro sanitario.**

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Fluoroquinolona con efecto antibiótico.
 Código ATC: J01M A12

INDICACIONES

En adultos con infecciones de severidad leve a moderada los comprimidos están indicados para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas sensibles al fármaco:

- a) Infecciones respiratorias como:
 - Sinusitis aguda
 - Exacerbación aguda de bronquitis crónica
 - Neumonía adquirida en la comunidad
 - Neumonía nosocomial
- b) Infecciones complicadas del tracto urinario incluyendo pielonefritis
- c) Infecciones no complicadas del tracto urinario
- d) Infecciones de piel y tejidos blandos.
- e) Prostatitis

- Sólo para la vía inyectable: indicado en infección urinaria no complicada en el adulto, cuando esta vía de administración es ventajosa para el paciente, por ejemplo aquel que no tolera la vía oral.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION**General**

La dosis y ruta de administración dependen del tipo y severidad de la infección y la sensibilidad del presunto patógeno causal.

En los casos en que ha sido necesario el tratamiento intravenoso inicial con levofloxacinó solución para infusión (pacientes en que la administración oral es inadecuada), es posible cambiar a los pocos días a la vía oral, dependiendo de la condición del paciente.

**FOLLETO DE INFORMACION
 AL PROFESIONAL**

Ref.: MT289821/11

Reg.ISP N°: F-549/08

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAVANIC SOLUCIÓN PARA INFUSION INTRAVENOSA 5 mg/mL

La dosis para el adulto se basa en las siguientes directrices:

Pacientes adultos con función renal normal (Clearance de creatinina > 50 ml/min)

Indicación	Dosis unitaria (mg) (oral/IV)	Numero de dosis/24h	Intervalo entre dosis (h)	dosis diaria (mg) (De acuerdo a la severidad)	Duración
Sinusitis aguda*	500	1	24	500	10 - 14 días
Exacerbación aguda de bronquitis crónica*	250 o 500	1	24	250 o 500	7 - 10 días
Neumonía nosocomial	750	1	24	750	7 - 14 días
Neumonía adquirida de la comunidad	500	1 o 2	24 o 12	500 a 1000	7 - 14 días
Infecciones del tracto urinario complicadas incluyendo pielonefritis	250	1	24	250**	7- 10 días
Prostatitis	500	1	24	500	28 días
Infecciones de piel y tejidos blandos*	500	1 ó 2	24	500	7 - 10 días
Infecciones del tracto urinario no complicadas	250	1	24	250	3 días

*sólo para administración oral

**se debe tener presente aumentar la dosis en caso de infecciones graves

Poblaciones especiales:

Niños

(Léase "Contraindicaciones").

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en ancianos, salvo en caso de alteración de la función renal (ver precauciones: prolongación del intervalo QT).

Pacientes con daño hepático

No es necesario ajustar la dosis, ya que el levofloxacino no se metaboliza principalmente en el hígado, es se elimina fundamentalmente por vía renal.

Pacientes con daño renal

De acuerdo con la severidad de la infección se recomiendan 4-3 regímenes de tratamiento dependiendo del clearance de creatinina

Dosis en adultos con insuficiencia renal (clearance de creatinina ≤ 50 ml/min)

Clearance creatinina	Régimen dosificación (oral, I.V.) (según la gravedad de la infección)
----------------------	---

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAVANIC SOLUCIÓN PARA INFUSION INTRAVENOSA 5 mg/mL

dosis inicial	250 mg	500 mg	500 mg
50 - 20 ml/min	Luego: 125mg/24h	Luego: 250mg/24h	Luego: 250 mg/12h
19 - 10 ml/min	Luego: 125mg/48h	Luego: 125mg/24h	Luego: 125 mg/12h
<10 ml/min (Incluyendo hemodiálisis y DPAC) ¹	Luego: 125mg/48h	Luego: 125mg/24h	Luego: 125mg/24h

¹No se requieren dosis adicionales tras hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC)

Forma de administración

Para los comprimidos

Los comprimidos deben tragarse sin masticar, con una cantidad de líquido suficiente. Pueden ser traccionados a través de la ranura para ajustar la dosis. Pueden tomarse durante o entre las comidas. Los comprimidos de levofloxacino deben tomarse a lo menos dos horas antes o después de la administración de sales de hierro, antiácidos que contengan magnesio o aluminio y sucralfato, pues la absorción puede disminuir. (ver interacciones).

Solución endovenosa

Levofloxacino solución inyectable sólo debe administrarse por infusión endovenosa **LENTA**, una o dos veces al día. El tiempo de infusión debe ser al menos de 60 minutos. La administración debe ser efectuada por personal especializado. Es posible cambiar el tratamiento intravenoso inicial por la vía oral a la misma dosis después de unos días, de acuerdo a la condición del paciente.

Duración del tratamiento varía de acuerdo con el curso de la enfermedad. Las recomendaciones sobre duración del tratamiento se establecen en las tablas anteriores.

CONTRAINDICACIONES

Levofloxacino no debe usarse en caso de:

- Pacientes con hipersensibilidad a levofloxacino, otras quinolonas o cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con epilepsia
- pacientes con antecedentes de trastornos tendinosos relacionados con la administración de fluorquinolonas.
- Niños o adolescentes,
- Durante el embarazo
- Mujeres en periodo de lactancia

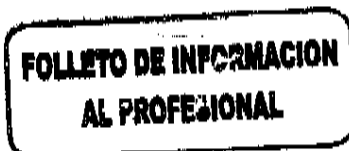
ADVERTENCIAS

• ***Pacientes con predisposición a crisis convulsivas***

Al igual que con otras quinolonas, levofloxacino debe ser usado con extrema precaución en pacientes predispuestos a presentar convulsiones, así como en pacientes con lesiones preexistentes de sistema nervioso central, o en tratamiento concomitante con fenbufen y drogas antiinflamatorias no esteroidales similares o con fármacos que disminuyen el umbral convulsivo como la teofilina. (Ver también "Interacciones").

Colitis pseudomembranosa

Diarrea, especialmente si es grave, persistente y/o sanguinolenta – durante o después del tratamiento con levofloxacina - puede ser un síntoma de colitis pseudomembranosa debida a *Clostridium difficile*. Suspender el levofloxacino inmediatamente si se sospecha colitis pseudomembranosa.



Ref.: MT289821/11

Reg.ISP N°: F-549/08

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAVANIC SOLUCIÓN PARA INFUSION INTRAVENOSA 5 mg/mL**

Sin demoras se debe iniciar un tratamiento con antibióticos específicos (por ej., vancomicina oral, teicoplanina oral o metronidazol). Los productos que inhiben la peristalsis están contraindicados en esta situación clínica.

Tendinitis

La tendinitis, observada raramente con las quinolonas, puede – ocasionalmente – llevar a ruptura involucrando particularmente al tendón de Aquiles. Este efecto no deseado puede ocurrir dentro de las 48 horas de iniciado el tratamiento y puede ser bilateral. Los pacientes mayores son más proclives a la tendinitis. El riesgo de ruptura de tendón puede estar incrementado por la co-administración de corticoesteroides. El tratamiento con levofloxacino se debe suspender inmediatamente si se sospecha tendinitis.

Debe iniciarse tratamiento adecuado (por ej., inmovilización) del tendón afectado

PRECAUCIONES

Pacientes con daño renal

Debido a que levofloxacino es excretado principalmente por vía renal, la dosis de levofloxacino debe ser ajustada en pacientes con daño renal.

Prevención de fotosensibilización

Aunque la fotosensibilización con levofloxacino es muy rara, se recomienda que los pacientes no se expongan innecesariamente a la luz solar potente o a los rayos UV artificiales (ej. lámparas solares, solarium) a fin de prevenir la fotosensibilización.

Sobreinfección

Como con otros antibióticos el uso de levofloxacino, especialmente si es prolongado, puede resultar en un sobrecrecimiento de organismos no susceptibles. Es esencial realizar evaluaciones repetidas de los pacientes. Si hay sobreinfección durante el tratamiento, se deben instaurar las medidas apropiadas.

Pacientes con déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa

Los pacientes con defectos latentes o manifiestos en la actividad de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa pueden ser propensos a presentar reacciones hemolíticas cuando son tratados con agentes antibacterianos del tipo quinolonas, y, por lo tanto, debe tenerse en cuenta cuando se use levofloxacino ~~debe ser usado con precaución.~~

Prolongación intervalo QT

En pacientes que estaban tomando fluorquinolonas, incluyendo levofloxacino se han reportado casos muy raros de prolongación del intervalo QT.

Las fluorquinolonas, incluyendo levofloxacino, deben usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT, tales como:

- Ancianos
- Desequilibrio electrolítico no corregido (ej. hipopotasemia, hipomagnesemia)
- Síndrome congénito de intervalo QT largo
- Enfermedad cardíaca (ej. insuficiencia cardíaca, infarto al miocardio, bradicardia)
- Uso concomitante de fármacos de los que se conoce su capacidad de prolongar el intervalo QT (ej. antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos)

Hipoglicemia

Como ocurre con todas las quinolonas, se han descrito hipoglicemias, normalmente en pacientes que reciben tratamiento concomitante con agentes hipoglicemiantes orales (p ej. glibenclamida) o con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAVANIC SOLUCIÓN PARA INFUSION INTRAVENOSA 5 mg/mL

insulina. En éstos pacientes diabéticos, se recomienda un estrecho seguimiento de la glucosa en sangre (ver reacciones adversas).

Neuropatía periférica

Se ha descrito casos de neuropatía periférica sensorial o sensitivomotora en pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino, que puede ser de comienzo rápido ~~presentarse poco tiempo después del inicio del tratamiento~~. Se deberá interrumpir el tratamiento con levofloxacino si el paciente presenta signos de neuropatía. Esto podría disminuir el riesgo posible de ~~para-prevenir la aparición de una condición irreversible~~. desarrollar una condición irreversible. (Léase "Reacciones adversas").

Exacerbación de Miastenia Gravis

Levofloxacina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de miastenia gravis

INTERACCIONES**Alimentos**Sólo para forma oral

No existe interacción clínicamente relevante con los alimentos.

Los comprimidos de levofloxacino pueden administrarse independiente de las comidas.(Léase "Posología" y "Farmacocinética").

Precauciones de usoSólo para forma oral**Sales de hierro, antiácidos que contengan magnesio o aluminio**

Se recomienda que no se tomen preparados que contengan cationes di o trivalentes, como las sales de hierro, o antiácidos que contengan magnesio o aluminio durante las 2 horas anteriores o posteriores a la administración de levofloxacino comprimidos. No se han observado interacciones con el carbonato de calcio.

Sucralfato

La biodisponibilidad de levofloxacino comprimidos disminuye significativamente cuando se administra junto con sucralfato. En caso que el paciente deba recibir tratamiento conjunto, con los dos fármacos, se recomienda administrar el sucralfato 2 horas después de la administración de levofloxacino.

Para forma oral e inyectable**Teofilina, fenbufeno o antiinflamatorios no esteroidales similares**

~~Aún cuando~~ En un estudio clínico no se encontró interacciones farmacocinéticas entre levofloxacino y teofilina. Sin embargo, podría producirse una marcada disminución del umbral convulsivo cuando se administran concomitantemente quinolonas con teofilina, o con fármacos antiinflamatorios no esteroidales, u otros agentes que disminuyen dicho umbral.

Las concentraciones de levofloxacino fueron cerca de un 13% más elevada en presencia de fenbufeno que cuando se administró levofloxacino solo.

Probenecid y cimetidina

Se debe tener precaución al administrar levofloxacino junto con fármacos que afectan la secreción tubular renal como probenecid y cimetidina, especialmente en pacientes con alteración de la función renal.

Probenecid y cimetidina tienen un efecto estadísticamente significativo en la eliminación de levofloxacino. El clearance renal de levofloxacino se vio reducido por cimetidina (24%) y probenecid (34%) Esto se debe a que ambas sustancias pueden bloquear la secreción tubular renal de

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT289821/11

Reg.ISP N°: F-549/08

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAVANIC SOLUCIÓN PARA INFUSION INTRAVENOSA 5 mg/mL**

levofloxacin. Sin embargo, para las dosis probadas en el estudio, es poco probable que las diferencias en la cinética estadísticamente significativa, tengan relevancia clínica.

Ciclosporina

La vida media de ciclosporina aumentó en un 33% cuando se administra junto con levofloxacin. Debido a que este aumento no es clínicamente relevante, no se requiere ajuste de dosis de ciclosporina.

Antagonistas de la vitamina K

Se ha notificado incrementos en las pruebas de la coagulación (PT/INR) y/o sangrado, que pueden ser graves, en pacientes tratados con levofloxacin en combinación con antagonistas de la vitamina K (ej. warfarina). Por lo tanto, deberían controlarse las pruebas de coagulación en pacientes que estén en tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Fármacos con capacidad de prolongar el intervalo QT

Levofloxacin, así como otras fluorquinolonas, debe usarse con precaución en pacientes que estén tomando otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT (ej. antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos). (Léase "Precauciones, Prolongación del intervalo QT").

Otros

Estudios de farmacología clínica han demostrado que la farmacocinética de levofloxacin no se ve afectada en ningún grado clínicamente relevante cuando se administraba levofloxacin junto con los siguientes fármacos: carbonato de calcio, digoxina, glibenclamida, ranitidina, warfarina.

INTERFERENCIA CON PRUEBAS DE LABORATORIO Y DIAGNOSTICAS

Levofloxacin puede inhibir el crecimiento del *Mycobacterium tuberculosis* y, por lo tanto, puede dar resultados falso-negativo en el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis.

En pacientes tratados con levofloxacin, la determinación de opiáceos en orina puede dar resultados falso-positivos. Se deberá confirmar el resultado positivo a opiáceos por algún otro método más específico.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Levofloxacin no debe ser usado en mujeres embarazadas.

Estudios de reproducción en animales no demostraron datos preocupantes. Sin embargo, en ausencia de datos en humanos, esta contraindicación es debida al riesgo experimental de daño por fluoroquinolonas (incluido levofloxacin) al cartílago de crecimiento de los organismos en desarrollo. ~~sobre el crecimiento de los cartílagos con fluoroquinolonas.~~

Lactancia

Levofloxacin no debe administrarse en mujeres que estén amamantando.

En ausencia de estudios en humanos, se indica esta restricción debido al riesgo experimental potencial de las fluoroquinolonas (incluido levofloxacin) al cartílago de crecimiento de los organismos en desarrollo. ~~sobre el crecimiento de los cartílagos del organismo.~~

EFFECTOS SOBRE LA CONDUCCION Y USO DE MAQUINARIAS

Algunas reacciones adversas (ej. mareo/vértigo, somnolencia, alteraciones visuales) podrían afectar la capacidad de los pacientes para concentrarse y reaccionar y, por lo tanto, constituir un riesgo en aquellas situaciones en las que estas capacidades sean especialmente importantes (ej.: conducir un vehículo o utilizar maquinaria).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAVANIC SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA 5 mg/mL

REACCIONES ADVERSAS

La información que se presenta a continuación se basa en los datos de estudios clínicos en más de 8352 5000 pacientes y en la vasta experiencia post comercialización.

Se ha usado la estimación de frecuencia de ocurrencia de acuerdo con CIOMS:

Muy frecuente $\geq 10\%$; *Frecuente* $\geq 1\%$ y $< 10\%$; *Poco frecuente* $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$; *Raro* $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$; *Muy raro* $< 0,01\%$; *Desconocida* No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Trastornos cardíacos Cardiovascular

Raro Taquicardia, hipotensión

Muy raro shock (tipo anafiláctico/oido)

~~Cases aislados~~ Prolongación del intervalo QT

Frecuencia desconocida (eventos postcomercialización): prolongación del intervalo QT (Léase "Precauciones" y "Sobredosificación").

Trastornos de la sangre y del sistema linfático Sangre

Poco frecuente Eosinofilia, leucopenia

Raro Neutropenia, trombocitopenia

Muy raro Agranulocitosis

Frecuencia desconocida (eventos postcomercialización): ~~Cases Aislados~~ pancitopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica.

Trastornos del sistema nervioso Neurológico/psiquiátrico

~~Poco Frecuente~~ Cefalea, mareos

Poco Frecuente somnolencia, temblor, disgeusia

Raros: parestesia, convulsiones

Frecuencia desconocida (eventos postcomercialización): neuropatía periférica sensorial o sensoriomotora disquinesia, trastorno extrapiramidal, ageusia, parosmia incluyendo anosmia.

Trastornos psiquiátricos ~~Neurológico/psiquiátrico~~

Frecuentes: insomnio.

Poco frecuentes: ansiedad, estado de confusión.

Raros: trastorno psicótico (por ej., alucinación), depresión, agitación, sueños anormales, pesadillas.

Frecuencia desconocida (eventos postcomercialización): trastorno psicótico con comportamiento riesgoso para la propia vida, incluyendo ideación suicida o intento de suicidio.

~~Raro~~ Depresión, ansiedad, reacciones psicóticas (con por ej.: alucinaciones); ~~parestesia, temblor, agitación, convulsiones y confusión.~~

~~Muy raro~~ neuropatía periférica sensorial o sensoriomotora, ~~desórdenes auditivos y visuales, trastornos gustativos y olfatorios.~~

~~Cases aislados: reacciones psicóticas con comportamiento autolesivo, incluyendo ideas o intentos suicidas.~~

Trastornos oculares

Raros: disturbios visuales tales como visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Poco comunes: vértigo.

Raros: tinnitus.

Frecuencia desconocida (eventos postcomercialización): deficiencia auditiva.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Poco comunes: disnea.

Frecuencia desconocida (eventos postcomercialización): broncoespasmo, neumonitis alérgica

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: MT289821/11

Reg.ISP N°: F-549/08

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAVANIC SOLUCIÓN PARA INFUSION INTRAVENOSA 5 mg/mL**

Trastornos gastrointestinales, metabólico

Frecuente Náuseas, diarrea, vómitos

Poco frecuente dolor abdominal, dispepsia, Anorexia, vómitos,

Frecuencia desconocida (eventos postcomercialización): Diarrea hemorrágica que en casos muy raros puede ser indicativa de enterocolitis (inclusive colitis pseudomembranosa).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición gastrointestinales, metabólico

Poco comunes: anorexia.

Raros: hipoglicemia, particularmente en pacientes diabéticos.

gastrointestinales, metabólico

Raro—Diarrea sanguinolenta que en ocasiones extremadamente raras puede ser indicativa de enterocolitis, incluyendo colitis pseudomembranosa

Muy raro—Hipoglicemia, particularmente en pacientes diabéticos

Trastornos urinarios y renales Hígado, riñón

Poco frecuente: creatinina en sangre aumentada.

Raros: falla renal aguda (por ej., debido a nefritis intersticial).

Trastornos hepato biliares Hígado, riñón

Frecuentes: aumento en las enzimas hepáticas (por ej., TGO/TGP).

Poco frecuentes: aumento de la bilirrubina en sangre.

Frecuencia desconocida (eventos postcomercialización): daño hepático grave, incluyendo casos con falla hepática aguda, fue reportado con levofloxacina, principalmente en pacientes con enfermedades subyacentes graves (por ej., sepsis); hepatitis.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos ~~Reacciones anafilácticas/anafilatoideas, trastornos de la piel~~

Poco frecuentes: prurito, rash, urticaria.

Frecuencia desconocida (eventos postcomercialización): necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, reacción fotosensitiva, vasculitis leucocitoclástica. Reacciones mucocutáneas pueden a veces ocurrir incluso luego de la primera dosis.

Trastornos del sistema inmune ~~Reacciones anafilácticas/anafilatoideas, trastornos de la piel~~

Raros: angioedema.

Frecuencia desconocida (eventos postcomercialización): shock anafiláctico, shock anafilatoide. Reacciones anafilácticas o anafilatoideas pueden a veces ocurrir incluso luego de la primera dosis.

~~Reacciones anafilácticas/anafilatoideas, trastornos de la piel~~

Poco frecuente—Prurito, rash

Raro—Urticaria, bronco espasmo/disnea

Muy raro—Angio-edema, hipotensión, shock anafiláctico/anafilatoideo, fotoconceibilización.

Casos aislados—Erupciones bulosas severas, como síndrome Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y eritema multiforme exudativo

~~Algunas veces pueden ocurrir reacciones mucocutáneas anafilácticas/anafilatoideas, detrás la primera dosis~~

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo ~~Músculo esquelético~~

Poco comunes: artralgia, mialgia.

Raros: trastornos del tendón que incluyen tendinitis (por ej., tendón de Aquiles), debilidad muscular, que podría ser de importancia especial en pacientes con *miastenia gravis* (Léase "Precauciones").

Frecuencia desconocida (eventos postcomercialización): rabdomiolisis, ruptura del tendón (por ej., tendón de Aquiles).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAVANIC SOLUCIÓN PARA INFUSION INTRAVENOSA 5 mg/mL

Músculo esquelético

Raro ~~Artralgia, mialgia, desórdenes tendíneos incluyendo tendinitis (Ej.: tendón de Aquiles),~~

Muy Raro ~~Ruptura de tendón (ej.: tendón de Aquiles). Debilidad muscular, puede ser de especial importancia en pacientes con miastenia gravis. Casos aislados Rabdomiolisis~~

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: infección por hongos, resistencia de patógenos.

Trastornos vasculares

Comunes: ~~-referido sólo a la infusión-~~ flebitis.

Raros: hipotensión.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Frecuentes: ~~-refendo sólo a infusión-~~ reacción del sitio de infusión (dolor, enrojecimiento).

Poco comunes: astenia.

Raros: pirexia

Trastornos del sistema inmune

Raros: angioedema.

Frecuencia desconocida (eventos postcomercialización): shock anafiláctico, shock anafilactoide.

Reacciones anafilácticas o anafilactoides pueden a veces ocurrir incluso luego de la primera dosis.

Otras reacciones

~~Frecuente~~ ~~Sólo aplicable a la infusión:~~ Dolor, enrojecimiento en el sitio de la infusión y flebitis

~~Poco frecuentes~~ Astenia, desarrollo de hongos y proliferación de otros microorganismos resistentes.

Muy raro Pneumonitis alérgica, fiebre.

Otros efectos indeseados asociados con la administración de fluroquinolonas incluyen:

Muy raro: ~~Síntomas extrapiramidales y otros desórdenes de coordinación muscular.~~

~~Vasculitis alérgica. Crisis de porfiria en pacientes con porfiria~~

SOBREDOSIS**Síntomas y signos**

De acuerdo con estudios de toxicidad realizados ~~toxicológicos~~ en animales, los signos clínicos más importantes de esperar, luego de una sobre dosificación con levofloxacin, son síntomas relativos al sistema nervioso central (tales como confusión, marcos, deterioro de la conciencia y ~~estados~~ crisis convulsivas). Efectos sobre el SNC, incluyendo estado de confusión, convulsiones, alucinaciones y temblores, se han observado en experiencia postcomercialización.

Reacciones gastrointestinales tales como náuseas y erosión de la mucosa.

En estudios clínicos farmacológicos realizados con dosis supra-terapéuticas, se ha observado aumento en el intervalo QT.

Manejo

En caso de sobre dosificación el paciente debe ser observado cuidadosamente (incluyendo monitoreo ECG) y se debe implementar tratamiento sintomático. En caso de sobredosis aguda oral, se debe considerar realizar un lavado gástrico e instaurar tratamiento sintomático. Pueden usarse antiácidos para proteger la mucosa gástrica.

No son efectivas en remover levofloxacin del organismo la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal ni la DPCA. No existe un antídoto específico.

Espectro antibacteriano

La prevalencia de resistencia puede variar geográficamente y en el tiempo para las especies seleccionadas por lo que es importante la información sobre resistencia local, particularmente en el tratamiento de infecciones severas.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT289821/11

Reg.ISP N°: F-549/08

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAVANIC SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA 5 mg/mL

INCOMPATIBILIDADES/COMPATIBILIDADES

Levofloxacino solución para infusión no debe ser mezclado con heparina o soluciones alcalinas (ej. hidrógeno carbonato sódico).

Compatibilidad con otras soluciones para infusión:

Levofloxacino solución para infusión es compatible con las siguientes soluciones para infusión:

Cloruro de Sodio al 0,9%

Solución de Dextrosa al 5%

Solución de Dextrosa en solución de Ringer al 2,5%

Combinación de soluciones para nutrición parenteral (aminoácidos, carbohidratos, electrolitos)

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Comprimidos: Almacenar a no más de 25°C.

Solución para infusión: Almacenar a no más de 25°C.

Proteger de la luz (conservar en el envase original).

Una vez retirada del envase externo original, la solución puede conservarse tres días en condiciones de luminosidad interior.

Para prevenir toda contaminación, la solución para infusión debe ser usada inmediatamente (dentro de las 3 horas) de perforado el tapón de goma del envase primario. No es necesario proteger de la luz durante la infusión

PREPARACIÓN Y MANEJO

La solución para infusión debe ser usada inmediatamente (dentro de 3 horas) luego de perforado el tapón de goma a fin de prevenir cualquier contaminación bacteriana.

PRESENTACION

Estuche con 7 comprimidos recubiertos.

Envase con un frasco conteniendo 100 ml.

FARMACODINAMIA

Levofloxacino es un agente antibacteriano sintético de amplio espectro. Perteneció al grupo de las fluoroquinolonas para administración oral e intravenosa. Levofloxacino es el S(-) enantiómero (forma levogira) de la ofloxacina racémica.

Mecanismo de acción

Como agente antibacteriano del grupo de las fluoroquinolonas, levofloxacino actúa sobre el complejo de la DNA-girasa y sobre la topoisomerasa IV. El mecanismo principal de resistencia se debe a mutaciones de gir-A. Aunque fue informada resistencia cruzada entre levofloxacina y algunas otras fluoroquinolonas, algunos microorganismos resistentes a tales fluoroquinolonas pueden ser susceptibles a levofloxacina

Espectro antibacteriano

Levofloxacino es altamente bactericida *in vitro*. Su espectro antimicrobiano abarca gran cantidad de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, tales como estafilococos, estreptococos (neumococos), enterobacterias, *Haemophilus influenzae*, bacterias no-fermentativas Gram-negativas y microorganismos atípicos. (la sensibilidad a levofloxacina puede variar, dependiendo de la epidemiología y el nivel de resistencia desarrollado en la región geográfica involucrada). Deben realizarse las pruebas de susceptibilidad dado que son óptimas predictoras de actividad.

A continuación sólo se detallan los microorganismos más relevantes en las indicaciones clínicas:

Capa Microorganismo	CIM(mg/l)	zona de inhibición(mm)
Sensible	≤ 2	≥ 17
Sensibilidad intermedia	4	16-14
Resistente	≥ 8	≤ 13

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAVANIC SOLUCIÓN PARA INFUSION INTRAVENOSA 5 mg/mL

Microorganismos sensibles**Aerobios – Gram positivos**

Enterococcus faecalis
Staphylococcus coagulase negativo meti(S)
Staphylococcus aureus meti-S
Staphylococcus epidermidis meti-S
Streptococcus grupo C y G
Streptococcusagalactiae
Streptococcus pneumoniae (incluye cepas peni-I/S/R)
Streptococcus pyogenes
Viridans Streptococci peni S/R

Aerobios – Gram negativos

Acinetobacter baumannii
Citrobater freundii
Eikenella corrodens
Enterobacter aerogenes
Enterobacter agglomerans
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae ampiS/R
Haemophilus parainfluenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis B+/B-
Moragenilla morganii
Pasteurella multocida
Pasteurella spp
Proteus mirabilis
Proteus vulagris
Providencia rettgeri
Providencia stuartii
*Pseudomonas aeruginosa**
Serratia marcescens

* Infecciones nosocomiales debidas a *Pseudomonas aeruginosa* pueden requerir terapia combinada

- **Microorganismos Anaerobios**

Bacteroides fragilis
Clostridium perfringens
~~*Fusobacterium spp*~~
Peptostreptococcus

- **Otros micro-organismos**

Chlamydia pncumoniae
Chlamydia psittaci
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycoplasma hominis
Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

Microorganismos de sensibilidad Intermedia

- Aerobico - Gram-positivo
Staphylococcus epidermidis methi-R

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT289821/11

Reg.ISP N°: F-549/08

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAVANIC SOLUCIÓN PARA INFUSION INTRAVENOSA 5 mg/mL

Staphylococcus haemolyticus methi-R

• Aeróbicos - Gram-negativo

Burkholderia cepacia

• Microorganismos Anaerobios

Bacteroides thetaiotaomicron

Bacteroides vulgatus

Bacteroides ovatus

Clostridium difficile

Microorganismos resistentes

• Aeróbicos - Gram-positivos

Staphylococcus aureus methi-R

Staphylococcus coagulase negative methi-R

• Aeróbicos - Gram-negativos

Alcaligenes xylosoxidans

• **Microorganismos anaerobios**

Bacteroides thetaiotaomicron

• Otros microorganismos

Mycobacterium avium

Resistencia

El principal mecanismo de resistencia es debido a una mutación de la gyr-A.

Resistencia adquirida a levofloxacino ha sido recientemente documentada en 1997:

Streptococcus pneumoniae en Francia: $\leq 1\%$

Haemophilus influenzae: raro.

Debido al mecanismo de acción generalmente, no hay resistencia cruzada entre levofloxacino y otras clases o de agentes antibacterianos.

Eficacia Clínica / estudios clínicos

Patógenos tratados clínicamente con éxito

Infecciones causadas por los siguientes patógenos han sido tratados clínicamente como exitosos en estudios clínicos:

• Aeróbicos Gram-positivo

Enterococcus faecalis; *Staphylococcus aureus*; *Streptococcus pneumoniae*;

Streptococcus pyogenes.

• Aeróbicos Gram-negativo

Citrobacter freundii; *Enterobacter cloacae*; *Escherichia coli*; *Haemophilus influenzae*;

Haemophilus parainfluenzae; *Klebsiella pneumoniae*; *Moraxella (Branhamella)*

catarrhalis; *Morganella morganii*; *Proteus mirabilis*; *Pseudomonas aeruginosa*;

Serratia marcescens.

• Otros

Chlamydia pneumoniae; *Legionella pneumophila*; *Mycoplasma pneumoniae*.

FARMACOCINÉTICA

A. Sujetos con función renal normal

A.1. Absorción

Cuando levofloxacino se administra por vía oral se absorbe rápida y casi completamente y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas dentro de las 1,3 h (C_{max}: 5,2-6,9 µg/ml después de una dosificación única de 500 mg). La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 100%. Levofloxacino tiene farmacocinética lineal en el rango de 150-600 mg. Los alimentos tienen poco efecto sobre la absorción de levofloxacino.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAVANIC SOLUCIÓN PARA INFUSION INTRAVENOSA 5 mg/mL

A.2. Distribución

~~El volumen medio de distribución generalmente abarca el rango de 74 a 112 litros después de dosis únicas y múltiples de 500 mg y 750 mg, lo que muestra la amplia presencia de levofloxacin en los tejidos corporales. Alcanza las concentraciones máximas en los tejidos cutáneos y en los fluidos encapsulados de sujetos sanos aproximadamente 3 horas después de su administración. La levofloxacin también penetra bien en los tejidos pulmonares (las concentraciones determinadas en tejido pulmonar generalmente fueron 2 a 5 veces superiores a las del plasma).~~

Aproximadamente un 24 a 38% de levofloxacin se une a las proteínas séricas *in vitro*, en humanos se liga principalmente a la albúmina del suero. La unión a proteínas séricas de la levofloxacin es independiente de la concentración de la droga.

A.3. Penetración en tejidos y fluidos orgánicos**A.3.1. Penetración en la mucosa bronquial, fluido epitelial luminal**

Las máximas concentraciones después de recibir 500 mg vía oral fueron 8,3 µg/g y 10,8 µg/ml respectivamente, con tasas de penetración desde estos fluidos al suero de 0,9 a 1,8 y 0,8 a 3, respectivamente. Estas concentraciones se alcanzaron aproximadamente una hora después de la administración.

A.3.2. Penetración en tejido pulmonar

Las concentraciones máximas después de 500 mg vía oral fueron aproximadamente 11,3 µg/g y se alcanzaron entre las 4 y 6 horas posteriores a la administración, con tasas de penetración desde este tejido a plasma en el rango de 2-5. Las concentraciones en los pulmones consistentemente excedieron a las del plasma.

A.3.3. Penetración en fluido ampollar

Concentraciones máximas de levofloxacin de alrededor de 4,0 a 6,7 µg/ml fueron alcanzadas 2 a 4 horas después de la administración, siguiendo un tratamiento de 500 mg una o dos veces por día, respectivamente. La tasa de penetración desde la ampolla a plasma fue aproximadamente 1 (uno).

A.3.4. Penetración en tejido óseo

Levofloxacin tiene buena penetración en los tejidos cortical y esponjoso, tanto en el fémur proximal como distal. Las tasas de penetración (hueso/plasma) van de 0,1 a 3. La penetración en hueso es rápida (tarda aproximadamente 2 horas en alcanzar la concentración máxima).

A.3.5. Penetración en fluido cerebro-espal

Levofloxacin tiene penetración pobre en este líquido.

A.3.6. Penetración en tejido prostático

Después de la administración oral de 500 mg diarios de levofloxacin una vez al día, durante tres días, las concentraciones promedio en tejido prostático fueron 8,7 µg/g, 8,2 µg/g y 2,0 µg/g respectivamente después de 2 horas, 6 horas y 24 horas; la tasa promedio de concentración próstata/plasma fue 1,84.

A.3.7. Concentración en orina

Las concentraciones medias en orina transcurridas 8-12 horas de dosis únicas orales de 150 mg, 300 mg ó 600 mg fueron 44 µg/ml, 91 µg/ml y 162 µg/ml, respectivamente.

A.4. Metabolismo

Levofloxacin se metaboliza en muy pequeño grado. Los metabolitos son la desmetil-levofloxacin y la levofloxacin N-óxido. Estos metabolitos representan menos del 5% de la dosis excretada en orina. Levofloxacin es estereoquímicamente estable y no sufre inversión quiral.

A.5. Eliminación

Después de administración oral e intravenosa, levofloxacin se elimina del plasma con relativa lentitud (t_{1/2}: 6-8 horas). Se excreta primariamente por la vía renal (> 85% de la dosis administrada).

No hay diferencias importantes en la farmacocinética de levofloxacin administrada vía oral o intravenosa, lo que sugiere que ambas vías son intercambiables.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: MT289821/11

Reg.ISP N°: F-549/08

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAVANIC SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA 5 mg/mL

B. Sujetos con insuficiencia renal

La farmacocinética de levofloxacin se afecta cuando hay deterioro renal (clearance de creatinina <50 ml/min). En caso de función renal disminuida también decrecen la eliminación y el clearance, y la vida-media de eliminación está aumentada. La hemodiálisis - incluyendo diálisis peritoneal y diálisis peritoneal ambulatoria continua- no es efectiva para la remoción corporal de levofloxacin, por lo que no es necesario administrar dosis suplementarias luego de la realización de dicha práctica.

C. Sujetos mayores

No hay diferencias importantes en la cinética de levofloxacin entre jóvenes y ancianos, excepto aquella relativa a la no similitud en el clearance de creatinina.

D. Diferencias por sexo

Distintos análisis realizados en hombres y mujeres no mostraron diferencias clínicas importantes relativas al sexo en la farmacocinética de levofloxacin

Venta bajo receta médica

Mayor información, disponible en el Departamento Médico de sanofi-aventis,
Av. Presidente Rlesco 5435 of.1802 , teléfono: 366 7014

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**