

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	LEVOFLOXACINO
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	5 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por un frasco de PEBD con 100 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	EUROTRADE WORLD COMMERCE S.L, LA HABANA, CUBA.
<b>Fabricante, país:</b>	ABARIS HEALTHCARE PVT. LTD., GUJARAT, INDIA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-17-126-J01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	7 de septiembre de 2017.
<b>Composición:</b>	
Cada 100 mL contiene:	
Levofloxacin (eq. a 512 mg de levofloxacin hemihidrato)	500 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 C. Protéjase de la luz. No congelar.

### Indicaciones terapéuticas:

La solución para infusión intravenosa de Levofloxacin se indica para el tratamiento de adultos (mayores de 18 años de edad) con las siguientes infecciones:

Neumonía adquirida en la comunidad.

Infecciones no complicadas de la piel y tejidos anexos (leves a moderadas).

Debe usarse Levofloxacin en las infecciones siguientes sólo cuando se considera inapropiado el uso de otros agentes antibacterianos que se recomiendan comúnmente para el tratamiento inicial de las mismas

Pielonefritis aguda (leve a moderada).

Prostatitis bacteriana crónica.

Ántrax por inhalación: profilaxis después de exposición y tratamiento curativo.

Debe considerarse la orientación oficial en el uso apropiado de agentes antibacterianos.

### Contraindicaciones:

Está contraindicado para el uso en pacientes:

Con hipersensibilidad conocida al Levofloxacina, a cualquier otra quinolona o a alguno de los excipientes.

Con epilepsia.

Con historia relacionada con desórdenes de tendón por la administración de fluoroquinolona.

En niños o adolescentes en crecimiento.

Durante el embarazo.

En mujeres que amamantan.

### **Precauciones:**

Ver Advertencias.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Los estafilococos aureus resistentes a la meticilina son muy propensos a poseer co-resistencia a las fluoroquinolonas, incluyendo la levofloxacina. Por consiguiente, no se recomienda para el tratamiento de infecciones por Estafilococos aureus resistentes a la meticilina, a menos que los resultados de laboratorio hayan confirmado la sensibilidad del organismo a la levofloxacina y que se considere inapropiado el uso de otros agentes antibacterianos.

Resistencia de E. coli a las fluoroquinolonas- El patógeno más comúnmente más involucrado en infecciones del tracto urinario- varía a través de la Unión Europea. Se advierte a los médicos que tengan en cuenta la prevalencia local de resistencia a las fluoroquinolonas en E. coli.

Ántrax por inhalación: El uso en humanos se basa en los datos de sensibilidad del Bacillus anthracis y en los datos experimentales en animales junto a los limitados datos en humanos. Los tratamientos médicos deben referirse en los documentos del consenso nacional o internacional considerando el tratamiento de ántrax.

Tiempo de infusión:

Debe observarse el tiempo de infusión recomendado como mínimo de 30 min. para 250 mg o 60 min. para 500 mg de levofloxacina.

Si se conocen para la ofloxacina, que durante la infusión puede desarrollarse taquicardia y disminución temporal de la tensión arterial, en casos raros, puede ocurrir colapso circulatorio como consecuencia de la disminución profunda de la tensión arterial. Ante una evidente disminución de la tensión arterial durante la infusión de levofloxacina, (l-isómero de ofloxacina), debe interrumpirse la administración inmediatamente.

Contenido de sodio:

Este medicamento contiene 15,4 mmol (354 mg) de sodio por dosis de 100 ml y 7,7 mmol ((177 mg) de sodio por dosis de 50 ml. Los pacientes deben tomar en consideración una dieta controlada en sodio.

Tendinitis y ruptura de tendón:

Puede ocurrir muy raramente tendinitis. Esta involucra frecuentemente el talón de Aquiles y puede conducir a la ruptura de tendón. La tendinitis y la ruptura de tendón, muchas veces bilateral, puede ocurrir dentro de las 48 horas de iniciado el tratamiento con levofloxacina y se ha reportado hasta unos meses después de interrumpido el tratamiento. El riesgo a tendinitis y ruptura de tendón se incrementa en mayores de 60 años, en pacientes recibiendo dosis de 1000 mg por día y en pacientes usando corticoesteroides. Debe ajustarse la dosis diaria en ancianos basados en el aclaramiento de creatinina y es necesario el monitoreo cerrado de estos pacientes si se les prescribe levofloxacina. Todos los pacientes deben consultar a su médico si experimentan síntomas de tendinitis. Si se sospecha tendinitis, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y tiene que iniciarse el tratamiento apropiado para el tendón afectado (ej. inmovilización).

Enfermedad asociada a *Clostridium difficile*:

Diarrea, particularmente si es severa, persistente o con sangramiento, durante o después del tratamiento con levofloxacina (incluyendo varias semanas después del tratamiento) puede ser sintomático de enfermedad asociada a *Clostridium difficile*, la cual puede estar en un rango en severidad leve a compromiso de la vida, de las cuales la forma más severa es la colitis pseudomembranosa. Por tal motivo es importante considerar esta diagnosis en pacientes que han tenido diarreas serias durante y después del tratamiento con levofloxacina. Si se sospecha o confirma enfermedad asociada a *Clostridium difficile*, debe suspenderse inmediatamente la levofloxacina e iniciar el tratamiento apropiado sin demora. Se contraindican medicamentos antiperistálticos en esta situación clínica.

Pacientes con predisposición a ataques:

Las quinolonas pueden bajar el umbral de ataques y pueden provocar ataques. Levofloxacina está contraindicada en pacientes con una historia de epilepsia y, como con otras quinolonas, debe usarse con precaución extrema en pacientes predispuestos a ataques o con tratamiento concomitante con sustancias activas que puedan bajar el umbral de ataques cerebrales, tales como teofilina. En caso de convulsiones, debe discontinuarse el tratamiento con levofloxacina.

Pacientes con deficiencia de G-6-fosfato deshidrogenasa:

Los pacientes con defectos actuales o latentes en la actividad de G-6-fosfato deshidrogenasa pueden ser propensos a reacciones hemolíticas cuando se tratan con quinolonas, por lo tanto si se usa levofloxacina en estos pacientes, debe monitorearse por ocurrencia potencial de hemólisis.

Pacientes con daños renales:

Debido a que la levofloxacina se excreta primeramente por los riñones, la dosis del medicamento debe ajustarse en pacientes con disfunción renal.

Reacciones de hipersensibilidad:

Levofloxacina puede causar reacciones de hipersensibilidad serias, potencialmente fatales (angioedema y hasta shock anafiláctico), ocasionalmente seguido de la primera dosis. Los pacientes deben interrumpir el tratamiento inmediatamente y contactar con su médico o uno de emergencia, el cual iniciará las medidas de emergencia apropiadas.

Reacciones bullosas severas:

Se han reportado casos de reacciones bullosas severas de la piel, tales como el Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica con Levofloxacina. Los pacientes deben contactar con su médico inmediatamente antes de la continuación del tratamiento si ocurren reacciones en las mucosas y/o en la piel.

Desórdenes en la glucosa:

Desórdenes en la glucosa de la sangre, incluyendo hiperglicemia e hipoglicemia fueron reportados en pacientes tratados concomitantemente con quinolonas y un agente antidiabético (ej. glibenclamida) o con insulina, se han reportado casos de comas hipoglicémicos. En los pacientes diabéticos se recomienda un monitoreo cuidadoso de la glucosa sanguínea.

Prevención de fotosensibilización:

Aunque la fotosensibilización es muy rara con Levofloxacina, para prevenirla se recomienda a los pacientes que no se expongan innecesariamente a la luz solar fuerte o a rayos ultravioletas artificiales (ej. Lámpara de rayos ultravioletas, solarios) durante el tratamiento y por 48 seguidas a la discontinuación del mismo.

Pacientes tratados con antagonistas de Vitamina K

Debido al posible incremento en las pruebas de coagulación (PT/INR) y/ sangramiento en los pacientes tratados con levofloxacina en combinación con un antagonista de la vitamina K (ej. Warfarina), debe monitorearse la coagulación cuando se administran estos medicamentos concomitantemente.

#### Reacciones psicóticas:

Se han reportado reacciones psicóticas en pacientes recibiendo quinolonas, incluyendo levofloxacina. En muy raros casos han progresado a pensamientos suicidas y comportamiento en los que se pongan en peligro después de la primera dosis del fármaco. En el caso eventual en que el paciente desarrolle estas reacciones, debe discontinuarse la levofloxacina e instituir las medidas apropiadas. Se recomienda precaución si la levofloxacina en pacientes psicóticos o con historia de enfermedades psiquiátricas.

#### Prolongación del intervalo QT:

Debe tenerse precaución cuando se usan fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacina, en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT, tales como:

Síndrome congénito de QT largo.

Uso concomitante de medicamentos que se conozca que prolongan el intervalo QT (aritmicos Clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos y antisicóticos).

Desbalance electrolítico (hipocalcemia e hipomagnesemia).

Enfermedad cardíaca (paro cardíaco, infarto del miocardio y bradicardia)

Pacientes geriátricos y mujeres que son más sensibles a medicaciones que prolongan QT.

#### Neuropatía periférica:

Neuropatía sensorial periférica y Neuropatía sensorial motora periférica se han reportado en pacientes recibiendo fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacina, la cual puede aparecer de forma rápida. La levofloxacina debe discontinuarse si el paciente experimenta síntomas de neuropatía en orden de prevenir el desarrollo de una condición irreversible.

#### Desórdenes hepatobiliares:

Se han reportado casos de necrosis hepática hasta fallo hepático fatal con levofloxacina, en primer lugar en pacientes con enfermedades severas subyacentes, ej. sepsis. Los pacientes deben advertirse de interrumpir el tratamiento y contactar a su médico si se desarrollan los signos y síntomas de enfermedad hepática, tales como: anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen adolorido.

#### Exacerbación de miastenia gravis:

Las fluoroquinolonas, incluyendo la levofloxacina tienen actividad bloqueadora neuromuscular y puede exacerbar debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis. Se han asociado reacciones adversas serias, con el uso de fluoroquinolonas, postcomercialización, incluyendo muertes y requerimiento de soporte respiratorio en pacientes con miastenia gravis. No se recomienda la levofloxacina en pacientes con una historia conocida de esta enfermedad.

#### Desórdenes de la visión:

Si se experimenta algún efecto en los ojos o se afecta la visión, debe consultar de inmediato a un oftalmólogo.

#### Superinfección:

El uso de levofloxacina, especialmente si es prolongado, puede resultar en sobrecrecimiento de organismos no-sensibles. Si ocurre superinfección durante el tratamiento deben tomarse las medidas apropiadas.

#### Interferencia con pruebas de laboratorio:

En pacientes tratados con levofloxacina, la determinación de opiáceos en la orina puede dar resultados falsos positivos, por lo que sería necesario confirmarlo por métodos más específicos.

La levofloxacina puede inhibir el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* por consiguiente el diagnóstico bacteriológico de tuberculosis puede dar resultados falsos positivos.

#### **Efectos indeseables:**

Las reacciones más comunes ( $\geq 3\%$ ) fueron náusea, dolor de cabeza, diarrea, insomnio, constipación y mareo.

Taquicardia, hipotensión, prolongación del intervalo QT, ansiedad, depresión, reacciones psicóticas, tendinitis y ruptura de tendones (ej. Tendón de Aquiles), neuropatía periférica, prurito, erupción cutánea, reacciones de fotosensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis y necrólisis tóxica epidérmica.

Dolor abdominal, anorexia, dispepsia y en muy raras ocasiones colitis pseudomembranosa.

Eosinofilia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia.

#### **Posología y método de administración:**

Método de administración:

Levofloxacina solución para infusión es sólo dirigida a infusión intravenosa lenta; se administra una o dos veces al día. El tiempo de infusión debe ser como mínimo de 30 minutos para 250 mg o 60 minutos para 500 mg.

Posología:

La Levofloxacina solución se administra por infusión intravenosa lenta una o dos veces al día. La dosis depende del tipo y severidad de la infección y la sensibilidad presumida del patógeno causante. Después de la dosis inicial de la preparación intravenosa puede completarse con una presentación oral apropiada de acuerdo al esquema de dosis para tabletas revestidas y según se considere para cada paciente individualmente. Dada la bioequivalencia de las formas oral y parenteral, puede usarse la misma dosis.

Se pueden dar las siguientes recomendaciones de dosis para Levofloxacina.

Dosis en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina  $> 50$  ml/min)

<b>Indicación</b>	<b>Régimen de dosis diaria (de acuerdo a la severidad)</b>	<b>Duración total del tratamiento<sup>1</sup></b>
Neumonía adquirida en la comunidad	500 mg una o dos veces al día	De 7 a 14 días
Pielonefritis	500 mg una vez al día	De 7 a 10 días
Infecciones complicadas del tracto urinario	500 mg una vez al día	De 7 a 14 días
Prostatitis bacteriana crónica	500 mg una vez al día	28 días
Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos	500 mg una o dos veces al día	De 7 a 14 días

Ántrax por inhalación	500 mg una vez al día	8 semanas
-----------------------	-----------------------	-----------

<sup>1</sup> La duración del tratamiento incluye el tratamiento intravenoso más el oral. El tiempo de interrupción entre una y otra vía de administración depende de la situación clínica, pero normalmente es de 2 a 4 días.

Poblaciones especiales:

Posología en pacientes con disfunción renal:

(Aclaramiento de Creatinina  $\leq$  50 ml/min).

<b>Régimen de Dosis</b>			
Aclaramiento de Creatinina	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
	Primera dosis: 250 mg	Primera dosis: 500 mg	Primera dosis: 500 mg
50 – 20 mL/min	125 mg/24 h	250 mg/24 h	250 mg/12 h
19 – 10 mL/min	125 mg/48 h	125 mg/24 h	125 mg/12 h
< 10 mL/min (incluyendo hemodiálisis y DPCA)	125 mg/48 h	125 mg/24 h	125 mg/24 h

No se requieren dosis adicionales después de hemodiálisis o DPCA.

Posología en pacientes con disfunción del hígado:

No se requiere ajuste de la dosis ya que la Levofloxacina no se metaboliza por ninguna región relevante del hígado y es principalmente excretada por los riñones.

Posología en ancianos:

No se requiere ajuste de la dosis en estos pacientes, a no ser la impuesta por consideración de las funciones renales.

Posología en niños:

La levofloxacina está contraindicada en niños y adolescentes en crecimiento.

Vía de administración: Infusión intravenosa.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No existen datos referentes a interacciones entre quinolona administradas por vía I.V. y antiácidos orales, sucralfato, multivitamínicos o cationes metálicos. Por lo tanto, ningún derivado quinolónico debe ser administrado por vía I.V. concomitante con cualquier solución conteniendo derivados catiónicos divalentes, como magnesio, a través de la misma línea I.V. Como en el caso de otras quinolonas, una administración concomitante de Levofloxacina y teofilina puede prolongar la vida media de esta última, elevar el nivel de teofilina en el suero y aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con teofilina. Por lo tanto, los niveles de teofilina deben ser cuidadosamente monitoreados y si es necesario el ajuste de dosis cuando es co-administrada con levofloxacina. Reacciones adversas incluyendo

convulsiones, pueden ocurrir con o sin alteración del nivel de teofilina en el suero. Ningún efecto significativo de levofloxacina sobre las concentraciones plasmáticas, AUC y otros parámetros de biodisponibilidad de teofilina fue detectado en un estudio clínico de 14 pacientes sanos. De modo semejante, ningún efecto aparente de teofilina sobre la biodisponibilidad y la absorción de levofloxacina fue observado. La administración concomitante de Levofloxacina con warfarina, digoxina o ciclosporina no exige modificación de las dosis de ninguno de los dos compuestos. Por lo tanto el tiempo de protombina y los niveles de digoxina deben ser cuidadosamente monitoreados en pacientes que están bajo tratamiento concomitante con warfarina o digoxina respectivamente. Levofloxacina puede ser administrada con seguridad en pacientes bajo tratamiento concomitante con probenecid o cimetidina, siempre que la dosis de Levofloxacina sea adecuadamente ajustada en base a la función renal del paciente, una vez que probenecid y cimetidina disminuyen la depuración renal y prolonga la vida media de levofloxacina. La administración concomitante de drogas antiinflamatorias no esteroideas y de derivados quinolónicos, incluyendo a Levofloxacina, puede aumentar el riesgo de estimulación del SNC y de las convulsiones. Se reportaron alteraciones de los niveles de glucosa sanguínea, incluyendo hiperglicemia e hipoglicemia, en pacientes tratados concomitantemente con quinolonas y agentes antidiabéticos. Por lo tanto se recomienda monitorear cuidadosamente la glucosa sanguínea cuando estos agentes sean co administrados. La observación de la biodisponibilidad en individuos infectados con VIH con o sin tratamiento concomitante con zidovudina, fueron semejantes. Por lo tanto, no parece necesario realizar ajuste de dosis de levofloxacina cuando esté siendo administrada concomitantemente con zidovudina. Los efectos de levofloxacina sobre la farmacocinética de zidovudina no están disponibles. Levofloxacina inhibe la isoenzima CYP1A2 del citocromo P450 por lo que puede aumentar la concentración en plasma de algunas drogas. Por este motivo, el uso concomitante con tizanidina está contraindicado. Levofloxacina realza el efecto de algunos anticoagulantes orales como warfarina e hipoglicemiantes orales como glibenclamida. La secreción tubular de metotrexato puede ser inhibida por Levofloxacina aumentando potencialmente su toxicidad. Levofloxacina puede alterar las concentraciones séricas de fenitoína. Como Levofloxacina tiene el potencial de adular el intervalo QT, debe evitarse la administración en pacientes que reciben antiarrítmicos (quinidina, procainamida, clase III: amiodarona, sotalol). El uso de fenbufen con levofloxacina puede aumentar la incidencia de los efectos adversos sobre SNC de las quinolonas.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo: Categoría C.

Puede ser usado durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del feto.

Lactancia:

Es muy probable que la levofloxacina se excrete en la leche materna ya que el racémico, la ofloxacina, lo hace. Debe evitarse la administración del levofloxacina durante la lactancia por las artropatías que las quinolonas ocasionan en varias especies animales. Debe considerarse la discontinuación del pecho o el paso a una lactancia artificial

Uso Pediátrico:

Está contraindicado su uso.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

### **Sobredosis:**

De acuerdo a los estudios de toxicidad en animales o estudios clínicos farmacológicos realizados con dosis terapéuticas, los signos más importantes que se esperan después de una sobredosis de levofloxacina solución para infusión intravenosa son síntomas del SNC, tales como confusión, mareos, disfunción de la conciencia, ataques convulsivos e incremento del intervalo QT.

Pueden observarse efectos al SNC que incluyen estados de confusión, alucinaciones y tremor en experiencias postcomercialización.

En un evento de sobredosis, debe implementarse tratamiento sintomático y deben hacerse monitoreos de ECG por la posibilidad de prolongación QT.

La levofloxacin no se elimina eficientemente por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

No existe antídoto específico.

Basados en estudios convencionales de toxicidad a dosis única no hay datos clínicos que revelen riesgo especial para humanos, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y desarrollo.

Levofloxacin no causa daños de fertilidad o desempeño reproductivo en ratas y como resultado de toxicidad materna la maduración del feto se retrasó. Levofloxacin no induce mutaciones en los genes en las bacterias o en las células de los mamíferos pero indujo aberraciones cromosómicas en las células de pulmón de hamster chino (CHL) *in vitro*. Estos efectos pueden atribuirse a la inhibición de la topoisomerasa II. Las pruebas *in vitro* no muestran ningún potencial genotóxico.

Los estudios en ratones mostraron que la levofloxacin tiene actividad fototóxica sólo a dosis muy altas. Levofloxacin no muestra potencial genotóxico en un ensayo de fotomutagenicidad y en un ensayo de fotocarcinogenicidad se redujo el desarrollo del tumor.

Como con otras quinolonas, la Levofloxacin mostró efectos en los cartílagos de ratas y perros. Estos hallazgos fueron más marcados en animales jóvenes.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos quinolonas-fluoroquinolonas.

Código ATC: J01MA12

La levofloxacin es un agente antibacteriano sintético de la clase fluoroquinolona y es el S (-) enantiómero del racémico de la ofloxacin.

Mecanismo de acción:

La levofloxacin inhibe la topoisomerasa IV y la DNA-girasa bacterianas.

El grado de actividad bactericida de la levofloxacin depende de la relación de la concentración máxima en el suero (C<sub>máx.</sub>) o el área bajo la curva (AUC) y la concentración mínima inhibitoria (MIC).

Mecanismo de resistencia:

La resistencia a la levofloxacin se adquiere a través de paso a paso de un proceso por mutaciones de topoisomerasas tipo II, ADN girasa y topoisomerasa tipo IV. Otros mecanismos de resistencia tales como barreras de penetración (común en *Pseudomonas aeruginosa*) y mecanismos de flujo pueden también afectar la susceptibilidad de la levofloxacin.

Se observa resistencia cruzada entre levofloxacin y otras fluoroquinolonas. Debido al mecanismo de acción, no hay resistencia cruzada entre la levofloxacin y otros agentes antibacterianos de otra clase.

Puntos de interrupción:

Los puntos de interrupción para levofloxacin recomendada por EUCAST es la MIC, se presentan en la siguiente tabla, separando los organismos sensibles de los de sensibilidad media y los organismos de sensibilidad media de los resistentes, por MIC (mg/l):

EUCAST clinical MIC breakpoints for levofloxacin Version 2.0, 2012-01-01

Patógeno	Susceptible	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Acitenobacter spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> A, B, C y G	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>H. influenzae</i> <sup>2,3</sup>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Ptos de interrupción de especies no relacionadas	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

<sup>1</sup> Los puntos de interrupción para levofloxacina relacionados con tratamientos con dosis altas.

<sup>2</sup> Puede ocurrir bajo nivel de resistencia (MIC de ciprofloxacina de 0,12 a 0,5 mg/l) pero no hay evidencia de que esa resistencia sea de importancia clínica en infecciones del tracto respiratorio con *H. influenzae*.

<sup>3</sup> Cepas con valores de MIC sobre los puntos de interrupción son muy raros y no se han reportado todavía. Deben repetirse los ensayos de identificación y sensibilidad antimicrobiana en alguno de los aislados y si el resultado se confirma, el aislado debe enviarse al laboratorio de referencia. Hasta que haya evidencia para los aislados confirmados, considerando la respuesta clínica con MIC por encima del punto de interrupción resistente actual, ellos deben reportarse resistentes.

<sup>4</sup> Los puntos de interrupción aplican a una dosis oral de 500 mg x 1 y una dosis intravenosa de 500 mg x1 y 500 mg x 2.

La prevalencia de la resistencia para las especies seleccionadas puede variar con el tiempo y geográficamente, por lo que se aconseja la información local en cuanto a resistencia, particularmente cuando se tratan de infecciones severas. Cuando sea necesario, debe buscarse el consejo de un experto cuando la prevalencia local de resistencia es tal que por lo menos sea cuestionable la utilidad del agente en algunos tipos de infecciones.

#### ESPECIES COMUNMENTE SENSIBLES

Bacterias aerobias Gram-positivas:

*Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* (cepas meticilino resistentes), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus* (grupos C y G), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*.

Bacterias aerobias Gram negativas:

*Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus para-influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella Catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris* y *Providencia rettgeri*.

Bacterias anaerobias:

*Peptostreptococcus*

Otros:

*Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*

ESPECIES PARA LAS CUALES LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA:

Bacterias Aeróbicas Gram-positivas:

*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (resistente a la meticilina) y

*Coagulase negative Staphylococcus spp.*

Bacterias Aeróbicas Gram-negativas:

*Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogene*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabili*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescen*.

Bacterias Anaeróbicas:

*Bacteroides fragilis*

Cepas inherentemente resistentes:

Bacterias Aeróbicas Gram-positivas:

*Enterococcus faecium* y *S.aureus* (resistente a la meticilina) son muy probables a poseer co-resistencia a las fluoroquinolonas, incluyendo la levofloxacin.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Absorción:

Las concentraciones plasmáticas picos se alcanzan una o dos horas después de la dosis oral. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente de 99 a 100 %. Los alimentos tienen poco efecto en la absorción de la Levofloxacin. Las condiciones de equilibrio se alcanzan dentro de 48 horas seguidas de un régimen de dosis de 500 mg una o dos veces al día.

Distribución:

Aproximadamente del 30 al 40 % de levofloxacin se encuentra en la proteína sérica. El volumen medio de distribución de la levofloxacin es de 100 l, aproximadamente después de una dosis única y dosis repetidas de 500 mg, indicando una distribución extensa en los tejidos corporales.

Penetración en los tejidos y fluidos corporales:

Ha mostrado penetrar en la mucosa bronquial, el fluido de revestimiento epitelial, tejido pulmonar, piel, tejido prostático y orina. Sin embargo tiene penetración pobre en el fluido cerebroespinal.

Biotransformación:

La levofloxacin se metaboliza muy poco, los metabolitos desmetil-levofloxacin y levofloxacin N-óxido. Estos metabolitos representan menos del 5 % de la dosis excretada en la orina. Es estable esteroquímicamente y no experimenta inversión quiral.

Eliminación:

La semi-vida de eliminación de la levofloxacin es de 6 a 8 horas. La excreción es en primer lugar por vía renal (> 85 % de la dosis administrada).

La eliminación corporal total aparente promedio de la levofloxacin seguida a una dosis única de 500 mg fue de  $175 \pm 29,2$  ml/min.

No hay diferencias importantes en la farmacocinética de la levofloxacin después de una administración oral o intravenosa, sugiriendo que las vías oral e intravenosa son intercambiables.

Linealidad:

La levofloxacina obedece a farmacocinética lineal sobre un rango de 50 a 1000 mg.

Poblaciones especiales:

Sujetos con Insuficiencia Renal:

La eliminación de Levofloxacina es reducido y la semivida de eliminación plasmática es prolongada en pacientes con disfunción renal como se muestra en la siguiente tabla:

Farmacocinética en insuficiencia renal seguida a una dosis única de 500 mg:

Cl <sub>cr</sub> (ml/min)	< 20	De 20 a 40	De 50 a 80
Cl <sub>R</sub> (ml/min)	13	26	57
t <sub>1/2</sub> (h)	35	27	9

Pacientes geriátricos: No se han observado diferencias significativas en las farmacocinéticas de la levofloxacina en pacientes jóvenes o geriátricos, excepto aquellos con diferencias en el aclaramiento de creatinina.

Diferencias de género:

Los análisis separados entre hembras y varones mostraron pequeñas diferencias en la farmacocinética de levofloxacina. No hay evidencia de que estas diferencias de género tengan relevancia clínica.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Para dosis única.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 7 de septiembre de 2017.