



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 5444

BUENOS AIRES, 27 AGO 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-005445-12-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. representante en Argentina de ORTHO PHARMACEUTICALS CORPORATION solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LEVAQUIN / LEVOFLOXACINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 500 mg; INYECTABLE, 25 mg/ml; 5 mg/ml, aprobada por Certificado Nº 46.324.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5444

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 307 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada LEVAQUIN / LEVOFLOXACINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 500 mg; INYECTABLE, 25 mg/ml; 5 mg/ml, aprobada por Certificado N° 46.324 y Disposición N° 3303/97, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. representante en Argentina de ORTHO PHARMACEUTICALS CORPORATION, cuyos textos constan de fojas 34 a 123.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3303/97 los prospectos autorizados por las fojas 34 a 63, de



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 5444

las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 46.324 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-005445-12-6

DISPOSICIÓN Nº

nc

5444

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

MCA



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**5444**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.324 y de acuerdo a lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. representante en Argentina de ORTHO PHARMACEUTICALS CORPORATION, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LEVAQUIN / LEVOFLOXACINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 500 mg; INYECTABLE, 25 mg/ml; 5 mg/ml.-

S,

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3303/97.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003491-97-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7401/11.-	Prospectos de fs. 34 a 123, corresponde desglosar de fs. 34 a 63.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. representante en

*[Handwritten signature]*  
H.008



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Argentina de ORTHO PHARMACEUTICALS CORPORATION, Titular del  
Certificado de Autorización N° 46.324 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
días.....,del mes de..... **27 AGO 2013**

Expediente N° 1-0047-0000-005445-12-6

DISPOSICIÓN N°

**5444**

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

0

NOT.



5446

**LEVAQUIN®**

Levofloxacin

## JANSSEN CILAG

Venta bajo receta archivada

Comprimidos: Industria Mexicana

Inyectable 25 mg/ml: Industria Belga

Inyectable 5 mg/ml: Industria Norteamericana

### FORMULA:

**LEVAQUIN®** Comprimidos

Comprimidos de 500 mg: cada comprimido contiene: 500 mg de Levofloxacin. Excipientes: Hipromelosa, [Hidroxipropil metilcelulosa] crospovidona, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polietilenglicol 8000, dióxido de titanio, polisorbato 80, óxido de hierro rojo, y puede contener óxido de hierro amarillo.

**LEVAQUIN®** I.V.

Solución de 25 mg/ml con el equivalente de 500 mg de Levofloxacin hemihidrato. **LEVAQUIN®** I.V. es una solución estéril, acuosa, sin conservantes de Levofloxacin con un pH que varía de 3,8 a 5,8. Excipientes: ácido clorhídrico diluido, hidróxido de sodio, y agua para inyectables.

**LEVAQUIN®** I.V.

Solución diluida con el equivalente de 500 mg (100 ml de volumen de llenado) <sup>2</sup> de Levofloxacin en Dextrosa al 5% (D<sub>5</sub>W) dextrosa, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, y agua para inyectables.

El aspecto de **LEVAQUIN®** I.V. puede variar de una solución de color amarillo claro a amarillo verdoso. Esto no afecta de manera adversa la potencia del producto.

**ACCION TERAPEUTICA:** Antibiótico de amplio espectro.

### INDICACIONES:

- Infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, incluyendo sinusitis, exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía adquirida de la comunidad y neumonía nosocomial.
- Infecciones de la piel y estructuras de la piel como impétigo, abscesos, forunculosis, celulitis y erisipelas, como así también infecciones complicadas de la piel y estructuras de la piel.

9.5.07

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Andrés  
MEX NAC N° 11414

- Infecciones del tracto urinario, incluyendo pielonefritis aguda.
- Prostatitis bacteriana crónica
- Osteomielitis.
- Ántrax por Inhalación: (post-exposición): Para prevenir el desarrollo de Ántrax por Inhalación como consecuencia de una exposición al *Bacillus anthracis*.

*\*Levofloxacin no ha sido probada en humanos para la prevención de Ántrax por Inhalación (post exposición). Sin embargo, las concentraciones plasmáticas alcanzadas en humanos son suficientemente elevadas como para predecir Eficacia.*

LEVAQUIN<sup>®</sup> está indicado para las infecciones antes mencionadas cuando son producidas por cepas susceptibles de las siguientes bacterias en las que se ha demostrado eficacia clínica:

**AEROBIOS GRAM-POSITIVOS:**

*Enterococcus (Streptococcus) faecalis*  
*Staphylococcus aureus (MSSA)*  
*Staphylococcus epidermidis (MSSE)*  
*Staphylococcus saprophyticus*  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae* (incluyendo *S. pneumoniae* penicilino- y macrólido- resistente)  
*Streptococcus pyogenes*

**AEROBIOS GRAM-NEGATIVOS:**

*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*  
*Haemophilus influenzae*  
*Haemophilus parainfluenzae*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Legionella pneumophila*  
*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*  
*Proteus mirabilis*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia marcescens*

Andrés Valente  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. No. 7. 1144

1008

## OTROS MICROORGANISMOS:

*Chlamydia pneumoniae*

*Mycoplasma pneumoniae*

*Bacillus anthracis*\*

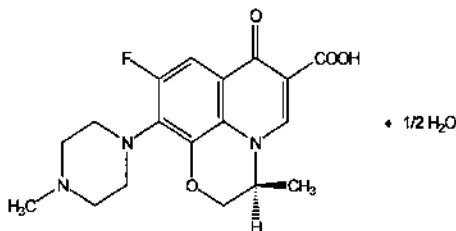
\* Se ha visto que Levofloxacin es activa contra *Bacillus anthracis* en ambos vitro y por el uso de niveles plasmáticos como un marcador sustituto en el modelo del mono rhesus para Ántrax (post-exposición).

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### QUÍMICA

**LEVAQUIN**® es un agente antibacteriano sintético de amplio espectro para administración oral o intravenosa. Químicamente, la Levofloxacin, una carboxiquinolona quiral fluorinada, es el enantiómero puro (-) - (S)- de la ofloxacin racémica. Su nombre químico es (S)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-ácido carboxílico hemihidrato.

La estructura química es:



Su fórmula empírica es C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> • 1/2 H<sub>2</sub>O, y su peso molecular es 370,38.

Levofloxacin es un polvo cristalino o cristal de color blanco amarillento claro a blanco amarillento.

### Propiedades Farmacodinámicas

#### Mecanismo de Acción

La Levofloxacin es el isómero L del racemato ofloxacin, un agente antibacteriano perteneciente al grupo de las quinolonas. La actividad antibacteriana de la ofloxacin reside principalmente en el isómero L. El mecanismo de acción de la Levofloxacin y el de otros antibacterianos fluoroquinolona involucra la inhibición de la topoisomerasa IV bacteriana y la ADN girasa (que son topoisomerasa tipo II), enzimas necesarias para la replicación,

907

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Mat. Nac. N° 11414



transcripción, reparación y recombinación del ADN. En este aspecto, el isómero L produce más uniones de hidrógeno y por lo tanto, complejos más estables con la ADN girasa que el isómero D. Microbiológicamente, esto significa una actividad antibacteriana 25 a 40 veces superior del isómero L, Levofloxacin, en comparación con el isómero D. Las quinolonas, inhiben rápida y específicamente la síntesis del ADN bacteriano.

### Microbiología

La Levofloxacin posee una actividad *in vitro* contra un amplio espectro de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, tanto aeróbicas como anaeróbicas. La actividad bactericida de Levofloxacin es rápida y frecuentemente se produce en la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) o cercana a ella.

Levofloxacin exhibe actividad *in vitro* contra la mayoría de las cepas de los siguientes organismos, sin embargo, la seguridad y la eficacia de la Levofloxacin para el tratamiento de las infecciones clínicas debido a estos organismos no han sido establecidas en ensayos adecuados ni bien controlados:

#### AEROBIOS GRAM-POSITIVOS

Enterococcus avium  
Enterococcus faecium  
Staphylococcus aureus (MRSA)  
Staphylococcus epidermidis (MRSE)  
Staphylococcus haemolyticus  
Staphylococcus hominis  
Streptococcus constellatus  
Streptococcus (Grupo C/F)  
Streptococcus (Grupo D)  
Streptococcus (Grupo G)  
Streptococcus milleri  
Streptococcus sanguis  
Streptococcus (Grupo Viridans)

#### ANAEROBIOS GRAM-POSITIVOS

Clostridium perfringens  
Clostridium spp.  
Peptostreptococcus anaerobius  
  
Peptostreptococcus magnus  
Propionibacterium acnes

#### AEROBIOS GRAM-NEGATIVOS

Acinetobacter baumannii  
Acinetobacter lwoffii  
Aeromonas hydrophila  
Bordetella pertussis  
Campylobacter jejuni  
Citrobacter (diversus) koseri  
Pantoea (Enterobacter) aerogenes  
Enterobacter agglomerans  
Enterobacter sakazakii

#### ANAEROBIOS GRAM-NEGATIVOS

Bacteroides distasonis  
Bacteroides fragilis  
Bacteroides intermedius  
Veillonella parvula

Andrea V. Lante  
Cd-Directora Técnica  
Acreditada  
Mesa de Entradas 1414

Flavobacterium meningosepticum  
Legionella spp.  
Morganella morganii  
Neisseria gonorrhoeae  
N.gonorrhoeae (que produce penicilinas)  
Proteus vulgaris  
Providencia rettgeri  
Providencia spp.  
Providencia stuartii  
Pseudomonas fluorescens  
Pseudomonas putida  
Salmonella enteritidis  
Salmonella spp.  
Serratia liquefaciens  
Serratia spp.  
Shigella spp.  
Stenotrophomonas maltophilia  
Vibrio cholerae  
Vibrio parahaemolyticus  
Yersinia enterocolitica

#### OTROS MICROORGANISMOS

Mycobacterium fortuitum  
Mycobacterium kansasii  
Mycobacterium marinum  
Mycobacterium tuberculosis  
Mycoplasma fermentans  
Mycoplasma hominis  
Ureaplasma urealyticum

La Levofloxacinina es activa contra las cepas que producen beta-lactamasa de los organismos antes mencionados.

La Levofloxacinina no es activa contra Treponema pallidum.

La resistencia a la Levofloxacinina debido a la mutación espontánea in vitro es una ocurrencia poco frecuente (rango:  $10^{-9}$  a  $10^{-10}$ ). Si bien se ha observado resistencia cruzada entre la Levofloxacinina y otras fluoroquinolonas, algunos organismos resistentes a otras quinolonas, incluyendo ofloxacinina, pueden ser susceptibles a la Levofloxacinina. Si la prueba de susceptibilidad de la Levofloxacinina no se encuentra disponible, la susceptibilidad del organismo a la ofloxacinina puede usarse para predecir la susceptibilidad a la Levofloxacinina. Sin embargo, si bien los organismos susceptibles a la ofloxacinina pueden considerarse susceptibles a la Levofloxacinina, la conversión no siempre es verdadera.

ANA

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Cerrada

**PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD**

Técnicas de Dilución: Los métodos cuantitativos se utilizan para determinar las concentraciones inhibitorias mínimas antimicrobianas (CIMs). Estas CIMs proporcionan estimados de la susceptibilidad de bacterias para los compuestos antimicrobianos. Las CIMs deben determinarse usando un procedimiento estandarizado. Los procedimientos estandarizados se basan en un método de dilución (caldo o agar) o equivalente con concentraciones estandarizadas de inóculo y concentraciones estandarizadas de polvo de Levofloxacin. Los valores de CIM deben interpretarse de acuerdo con los siguientes criterios:

<u>CIM (µg/ml)</u>	<u>Interpretación</u>
≤ 2	Susceptible (S)
4	Intermedio (I)
≥ 8	Resistente (R)

Un informe de "Susceptible" indica que el patógeno probablemente se inhiba si el compuesto antimicrobiano en la sangre alcanza las concentraciones que se obtienen habitualmente. Un informe de "Intermedio" indica que el resultado debe considerarse equívoco y, si el microorganismo no es totalmente susceptible a las drogas alternativas, clínicamente viables, la prueba debe repetirse. Esta categoría implica una posible aplicabilidad clínica en los sitios corporales donde la droga se concentra fisiológicamente o en situaciones donde puede utilizarse la alta dosificación de la droga. Esta categoría también proporciona una zona reguladora que evita que los pequeños factores técnicos no controlados causen mayores discrepancias en la interpretación. Un informe "Resistente" indica que el patógeno probablemente no se inhiba si el compuesto antimicrobiano en la sangre alcanza las concentraciones que se obtienen habitualmente; se debe seleccionar otra terapia.

Los procedimientos estandarizados de pruebas de susceptibilidad requieren el uso de microorganismos de control de laboratorio para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio. El polvo de Levofloxacin estándar debe proporcionar los siguientes valores de CIM:

<u>Microorganismo</u>		<u>CIM (µg/ml)</u>
Escherichia coli	ATCC 25922	0,008 – 0,060
Escherichia coli	ATCC 35218	0,015 – 0,060
Enterococcus faecalis	ATCC 29212	0,250 – 2,000
Pseudomonas aeruginosa	ATCC 27853	0,500 – 4,000
Staphylococcus aureus	ATCC 29213	0,060 – 0,500
Haemophilus influenzae	ATCC 49247	0,008 – 0,030
Streptococcus pneumoniae	ATCC 49619	0,500 – 2,000

108

Andrés Violante,  
Co-Directora Técnica  
Asesor  
Mesa de Entradas

5444



**Técnicas de Difusión:** Los métodos cuantitativos que requieren una medición de los diámetros de zona también proporcionan estimados reproducibles de la susceptibilidad de bacterias a los compuestos antimicrobianos. Dicho procedimiento estandarizado requiere el uso de las concentraciones estandarizadas de inóculo. Este procedimiento utiliza discos de papel impregnados con 5 µg de Levofloxacin para evaluar la susceptibilidad de los microorganismos a la Levofloxacin.

Los informes de laboratorio que proporcionan resultados de la prueba estándar de susceptibilidad de un solo disco con un disco de 5 µg de Levofloxacin debe interpretarse de acuerdo con los siguientes criterios:

<u>Diámetro de zona (mm)</u>	<u>Interpretación</u>
≥ 17	Susceptible (S)
14-16	Intermedio (I)
≤ 13	Resistente (R)

La interpretación debe ser según se detalló anteriormente para los resultados que utilizan técnicas de dilución. La interpretación incluye la correlación del diámetro obtenido en la prueba del disco con la MIC para la Levofloxacin.

Del mismo modo que con las técnicas estandarizadas de dilución, los métodos de difusión requieren el uso de microorganismos de control de laboratorio que se usan para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio. Para la técnica de difusión, el disco de 5 µg de Levofloxacin debe proporcionar los siguientes diámetros de zona en estas cepas de control de calidad de los ensayos de laboratorio:

<u>Microorganismo</u>		<u>Diámetro de Zona (mm)</u>
Escherichia coli	ATCC 25922	29 - 37
Pseudomonas aeruginosa	ATCC 27853	19 - 26
Staphylococcus aureus	ATCC 25923	25 - 30
Haemophilus influenzae	ATCC 49247	32 - 40
Streptococcus pneumoniae	ATCC 49619	20 - 25

## **Propiedades Farmacocinéticas**

### **Absorción**

La Levofloxacin se absorbe rápida y esencialmente en forma completa después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas (aproximadamente 5,1 µg/ml) por lo general se obtienen en una o dos horas después de la dosis oral. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de Levofloxacin es de aproximadamente el 99 %. No hubo efectos clínicamente significativos de los alimentos en el grado de absorción de la Levofloxacin. La administración oral de 500 mg de LEVAQUIN® con alimentos prolonga

HOA

Andrea Vizante  
Co-Directora Técnica  
Apod. 1724  
Mat. Reg. N. 11414

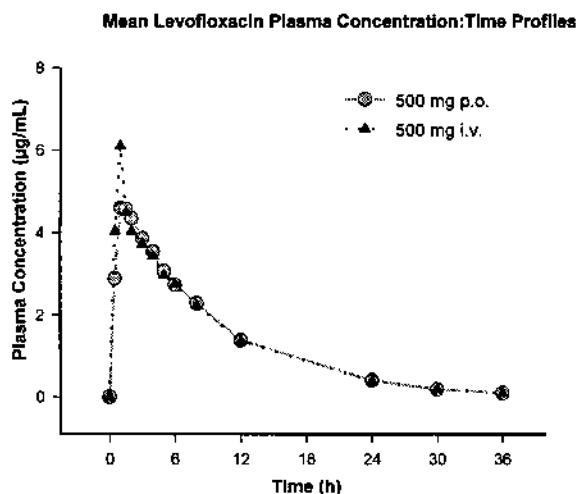
5444



ligeramente el tiempo hacia una concentración máxima en aproximadamente 1 hora y disminuye ligeramente la concentración máxima en alrededor del 14 %. Levofloxacin comprimidos puede administrarse sin considerar los alimentos.

Después de una dosis única intravenosa de 60 minutos de Levofloxacin aplicada a voluntarios sanos, la concentración plasmática máxima obtenida fue de 6,2 µg/ml, después de una dosis de 500 mg difundida durante 60 minutos y 11.3 µg/ml después de una dosis de 750 mg difundida durante 90 minutos.

El perfil de la concentración plasmática de Levofloxacin después de la administración i.v. es similar y comparable en el grado de exposición (AUC) que se observó para los comprimidos de Levofloxacin cuando se administraron dosis iguales (mg/mg). Por lo tanto, las vías de administración oral e i.v. pueden considerarse intercambiables. (Ver el siguiente gráfico).



[Gráfico: Concentración plasmática (µg/ml); Concentración Plasmática Media de Levofloxacin: Perfiles de Tiempo; Tiempo (h)]

La farmacocinética de la Levofloxacin es lineal y predecible después de regímenes de dosis orales únicas y múltiples. Después de dosis orales únicas de 250 a 1000 mg de Levofloxacin, las concentraciones plasmáticas aumentan proporcionalmente con la dosis según se muestra a continuación:

Dosis Oral (mg)	Concentración Plasmática Máxima (µg/ml)	Área Bajo la Curva (AUC <sub>0-∞</sub> , µg.h/ml)
250	2,8	27,2
500	5,1	47,9
750	7,1	82,2
1000	8,9	111,0

HDA

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Matrícula N° 11414

El estado de equilibrio se alcanza dentro de las 48 horas después de regímenes de 500 mg una vez al día y dos veces al día. Las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas obtenidas después de múltiples regímenes orales de una vez al día fueron aproximadamente 5,7 y 0,5  $\mu\text{g/ml}$ , respectivamente, después de la múltiple dosificación oral de dos veces al día, estos valores fueron aproximadamente 7,8 y 3,0  $\mu\text{g/ml}$ , respectivamente. Después de una dosificación intravenosa, las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas obtenidas después de múltiples regímenes de una vez al día fueron alrededor de 6,4 y 0,6  $\mu\text{g/ml}$ , respectivamente; después de una múltiple dosificación intravenosa de dos veces al día, estos valores son alrededor de 7,9 y 2,3  $\mu\text{g/ml}$ , respectivamente.

#### ÁNTRAX POR INHALACIÓN:

**Exposiciones a Levofloxacin en pacientes adultos que recibieron regímenes de 500 mg por vía oral o intravenosa una vez al día excedieron ( $C_{\text{max}}$  y AUC) que en monos rhesus fueron asociados con una mejoría clínica estadísticamente significativa.**

En adultos, la seguridad de Levofloxacin para duraciones de tratamientos de hasta 28 días es bien caracterizada. De todos modos, información perteneciente a usos extendidos de 500 mg diarios hasta 60 días es limitado.

#### Distribución

El volumen medio de distribución de la Levofloxacin por lo general varía de 74 a 112 l después de dosis únicas y múltiples de 500 mg, indicando distribución esparcida en los tejidos corporales. La penetración de la Levofloxacin en los tejidos de la piel es rápida y extensiva. La relación de biopsia del tejido de la piel a AUC plasmática es de aproximadamente 2. La relación del líquido a AUC plasmática es de aproximadamente 1. La Levofloxacin también penetra rápidamente en tejidos óseos corticales y esponjosos tanto en la cabeza femoral como en el fémur distal. Las concentraciones máximas de Levofloxacin en estos tejidos varían de 2,4 a 15  $\mu\text{g/g}$  por lo general obtenidas en 2 a 3 horas después de la dosificación oral.

In vitro, en un rango clínicamente relevante (1 a 10  $\mu\text{g/ml}$ ) de concentraciones séricas/plasmáticas de Levofloxacin, la Levofloxacin se encuentra aproximadamente 24 a 38 % unida a las proteínas séricas a través de todas las especies estudiadas, según lo determinado por el método de diálisis de equilibrio. La Levofloxacin se encuentra principalmente unida a la albúmina sérica en seres humanos. La Levofloxacin que se une a las proteínas séricas es independiente de la concentración de la droga.

Andrea Molante  
Co-Directora Técnica  
Mat. No. N° 11414

### Metabolismo y Eliminación

La Levofloxacin es estereoquímicamente estable en plasma y orina y no se invierte metabólicamente a su enantiómero, la D-ofloxacin. La Levofloxacin pasa el metabolismo limitado en seres humanos y principalmente se excreta como droga inalterada en la orina.

Después de una administración oral, aproximadamente el 87 % de la dosis administrada se recuperó como droga inalterada en la orina dentro de las 48 horas, mientras que menos del 4 % de la dosis se recuperó en las heces en 72 horas. Menos del 5 % de una dosis administrada se recuperó en la orina como metabolitos N-óxido y desmetilo, los únicos metabolitos identificados en seres humanos. Estos metabolitos tienen actividad farmacológica poco relevante.

La vida media de eliminación plasmática terminal promedio de la Levofloxacin varía de aproximadamente 6 a 8 horas después de dosis únicas o múltiples de Levofloxacin. El *clearance* renal y el *clearance* corporal aparente medio total variaron alrededor de 144 a 226 ml/min y 96 a 142 ml/min, respectivamente. El *clearance* renal con más de porcentaje de filtración glomerular sugiere que se produce secreción tubular de la Levofloxacin además de su filtración glomerular. La administración concomitante ya sea de cimetidina o de probenecid proporciona aproximadamente una reducción del 24 % y 36 % en el *clearance* renal de la Levofloxacin, indicando que la secreción de la Levofloxacin se produce en el túbulo proximal renal. No se hallaron cristales de Levofloxacin en ninguna muestra de orina recientemente recolectada de pacientes recibiendo Levofloxacin.

## POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

### Oral

La dosis habitual para adultos de LEVAQUIN<sup>®</sup> Comprimidos en pacientes con función renal normal es de 750, 500 o 250 mg por vía oral cada 24 horas dependiendo de la condición a tratar. Ver Programa de Dosificación, para más recomendaciones sobre la dosificación.

LEVAQUIN<sup>®</sup> Comprimidos puede tomarse sin considerar los alimentos.

Los antiácidos que contengan calcio, magnesio o aluminio, como así también sucralfato, cationes bivalentes o trivalentes tales como hierro o multivitaminas que contengan zinc, o productos que contengan cualquiera de estos componentes no deben tomarse dentro del período de dos horas antes o después de la administración de Levofloxacin. (Ver Interacción Con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción)

### I.V.

LEVAQUIN<sup>®</sup> I.V. sólo debe ser administrado por infusión intravenosa. No se debe administrar por vía intramuscular, intratecal, intraperitoneal ni subcutánea.

5144 4



**ADVERTENCIA: SE DEBE EVITAR LA INFUSIÓN INTRAVENOSA RÁPIDA O EN BOLO.** La inyección de *LEVAQUIN*<sup>®</sup> debe ser aplicada por vía intravenosa lenta durante un período de no menos de 60 minutos para 250 mg o 500 mg. (Ver **ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES PARA SU USO**). Los frascos ampolla de dosis única requieren dilución antes de la administración. (Ver Preparación de Levofloxacina Inyectable para Administración). La dosis habitual para adultos de *LEVAQUIN*<sup>®</sup> I.V. es de 250, 500 o 750 mg administrada por infusión lenta durante un período de 60 a 90 minutos cada 24 horas según se describe en la siguiente tabla de dosificación.

### Programa de Dosificación

Pacientes con Función Renal Normal (es decir,  $CL_{CR} > 50$  ml/min).

Infección*	Dosis Unitaria	Frec.	Duración
Infecciones respiratorias agudas			
Exacerbación de Bronquitis Crónica	500 mg	c/24h	5-7 días
Neumonía Adquirida de la Comunidad	500 mg	c/24h	7-14 días
Neumonía Adquirida de la Comunidad	750 mg	c/24h	5 días
Sinusitis	500 mg	c/24h	10-14 días
Sinusitis	750mg	c/24h	5 días
Neumonía Nosocomial	750 mg	c/24h	7-14 días
Infecciones de piel y estructural de piel			
Infección de piel y partes blandas	500 mg	c/24h	7-10 días
Infección de piel y partes blandas complicada	750 mg	c/24h	7-14 días
Neumonía Nosocomial	750 mg	c/24h	7-14 días
Prostatitis Bacteriana Crónica	500 mg	c/24h	28 días
Infecciones del tracto urinario			
Infección Urinaria complicada y pielonefritis aguda	250 mg	c/24h	10 días
Infección Urinaria complicada y pielonefritis aguda	750 mg	c/24h	5 días
Infección Urinaria No complicada	250 mg	c/24h	3 días
Osteomielitis	500 mg	c/24h	6-12 semanas

\*Debido a los patógenos designados.

### Pacientes con Insuficiencia Renal (es decir, $CL_{CR} < 50$ ml/min)

Administre Levofloxacina con precaución en presencia de insuficiencia renal. Se debe realizar una observación clínica cuidadosa y estudios de laboratorio adecuados antes y durante la terapia ya que se puede reducir la eliminación de Levofloxacina.

No es necesario realizar ajustes para pacientes con un clearance de creatinina  $\geq 50$  ml/min.

En aquellos pacientes con deterioro de la función renal (clearance de creatinina  $< 50$  ml/min), es necesario un ajuste del régimen de dosificación para evitar la acumulación de Levofloxacina debido a una disminución del clearance.

Andrea Molante  
Co-Directora Técnica  
Acreditada  
Mesa de N. 11414



La siguiente tabla muestra cómo ajustar la dosis en base al clearance de creatinina.

Pacientes con Insuficiencia Renal (es decir.,  $CL_{CR} \leq 50$  ml/min).

Estado Renal	Dosis Inicial	Dosis Posterior
<i>Infecciones Respiratorias Agudas / Infección de piel y partes blandas no Complicada/ Osteomielitis/ Neumonía Adquirida de la Comunidad/ Sinusitis/ Prostatitis Bacteriana Crónica</i>		
$CL_{CR}$ de 50 a 80 ml/min	No es necesario ajustar la dosis	
$CL_{CR}$ de 20 a 49 ml/min	500 mg	250 mg c/24h
$CL_{CR}$ de 10 a 19 ml/min	500 mg	250 mg c/48h
Hemodiálisis	500 mg	250 mg c/48h
NAC	500 mg	250 mg c/48h
<i>Infección de piel y partes blandas Complicada /Neumonía Nosocomial/ Neumonía adquirida en la comunidad/ Sinusitis Bacteriana Aguda</i>		
$CL_{CR}$ de 20-a 49 ml/min	750 mg	750 mg c/48h
$CL_{CR}$ de 10-a 19 ml/min	750 mg	500 mg c/48h
Hemodiálisis	750 mg	500 mg c/48h
Diálisis Peritoneal Ambulatoria	750 mg	500 mg c/48h
<i>Infección Urinaria Complicada / Pielonefritis Aguda</i>		
$CL_{CR} \geq 20$ ml/min	No es necesario ajustar la dosis	
$CL_{CR}$ de 10 a 19 ml/min	250 mg	250 mg c/48h
Infección Urinaria no complicada	No es necesario ajustar la dosis	

$CL_{CR}$  = clearance de creatinina

Cuando sólo se conoce el valor de creatinina sérica, se puede utilizar la siguiente fórmula para estimar el clearance de creatinina hasta determinar el valor correspondiente:

$$\text{Hombres: } CL_{CR} \text{ (ml/min)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Mujeres: 0,85 x el valor calculado para hombres

La creatinina sérica debería representar una función renal estable

<u>Régimen de Dosificación Alternativo c/24 h para Pacientes con Insuficiencia Renal</u>			
<u>Dosificación en la Función Renal Normal</u>	<u>Clearance de Creatinina 30 to 49 ml/min</u>	<u>Clearance de Creatinina &lt;30 ml/min</u>	<u>Hemodiálisis o Diálisis Peritoneal Ambulatoria Crónica (CAPD)</u>
<u>Cada 24 Horas</u>	<u>Dosis inicial de 750 mg. luego 500 mg cada 24 horas</u>	<u>Dosis inicial de 750 mg. luego 250 mg cada 24 horas</u>	<u>Dosis inicial de 750 mg. luego 250 mg cada 24 horas</u>
750 mg			

A.M.A.

Andrea Volante
   
 CO-Directora Técnica
   
 Maf. Nac. N° 11414

### Ántrax por Inhalación (post-exposición)

- Adultos: 500 mg cada 24 horas durante 60 días

Se debe comenzar con la administración de la droga lo antes posible después de una sospecha o confirmación de una exposición a *B. anthracis* en aerosol. Esta indicación se basa en un parámetro sustituto. Es probable que las concentraciones plasmáticas de Levofloxacin logradas en seres humanos predigan el beneficio clínico. (Ver **Propiedades Farmacocinéticas**).

No se ha estudiado la seguridad de Levofloxacin en adultos para duraciones de terapias de más allá de 28 días. Sólo se debe utilizar un tratamiento prolongado con Levofloxacin cuando el beneficio justifique el riesgo.

Se puede instituir una terapia secuencial (intravenosa a oral) según el criterio del médico.

### Preparación de la Inyección de Levofloxacin para Administración

**LEVAQUIN**® I.V. EN FRASCOS AMPOLLA DE DOSIS ÚNICA contiene Levofloxacin en Agua para Inyectables, USP. **LEVAQUIN**® I.V. EN BOLSAS PARA INFUSIÓN PREMEZCLADAS es una solución diluida, apirógena, casi isotónica que contiene Levofloxacin en Dextrosa al 5% (D<sub>5</sub>W). Las soluciones de ácido clorhídrico e hidróxido de sodio pueden agregarse para ajustar el pH.

[La bolsa para infusión se fabrica de un copoliéster termoplástico no plastificado especialmente formulado (CR3). La cantidad de agua que puede penetrar desde el envase en el envoltorio externo no es suficiente para afectar la solución de manera significativa. Las soluciones en contacto con la bolsa para infusión pueden extraer por lixiviación ciertos componentes químicos del envase en cantidades muy pequeñas dentro del período de vencimiento. La adecuación del material del envase ha sido confirmada por pruebas en animales de acuerdo con los ensayos biológicos de la USP para envases plásticos.]

### LEVAQUIN® I.V. EN FRASCOS AMPOLLA DE DOSIS ÚNICA:

**LEVAQUIN**® I.V. se presenta en frascos ampolla de dosis única conteniendo una solución concentrada de Levofloxacin con el equivalente a 500 mg (frasco ampolla de 20 ml) de Levofloxacin en Agua para Inyectables. Los frascos ampolla de 20 ml contienen 25 mg de Levofloxacin/ ml. ESTOS FRASCOS AMPOLLA DE DOSIS ÚNICA DE LEVAQUIN® IV DEBEN SER DILUIDOS ADICIONALMENTE CON UNA SOLUCIÓN ADECUADA

Andrea Diolante  
Co-Directora Técnica  
Módulo  
11414

ANTES DE LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA. (Ver **Soluciones Intravenosas Compatibles** en esta sección). La concentración de la solución diluida resultante debe ser de 5 mg/ml antes de la administración.

Este producto parenteral debe ser inspeccionado visualmente para determinar cualquier partícula extraña antes de la administración. Las muestras que contienen partículas visibles deben ser descartadas.

Debido a que este producto no contiene conservantes ni agentes bacteriostáticos, debe emplearse una técnica aséptica para la preparación de la solución parenteral final. Debido a que los frascos ampolla son para una sola dosis, cualquier resto de la porción no utilizada en el frasco ampolla debe descartarse. Cuando se emplea para dos dosis de 250 mg del frasco ampolla de 20 ml que contiene 500 mg de Levofloxacin, el contenido completo del frasco ampolla debe ser retirado usando un procedimiento de una sola extracción y debe prepararse y conservarse una segunda dosis para su posterior uso. (Ver **Estabilidad de LEVAQUIN® IV Después de la Dilución**).

Dado que sólo se dispone de datos limitados sobre la compatibilidad de la inyección intravenosa de Levofloxacin con otras sustancias intravenosas, **no** deben ser agregados aditivos ni otras medicaciones a **LEVAQUIN® IV** en frascos ampolla de dosis única ni aplicados por infusión simultáneamente a través de la misma línea intravenosa. Si la misma línea intravenosa es utilizada para la infusión secuencial de varias drogas diferentes, la línea debe ser lavada antes y después de la infusión de **LEVAQUIN® IV** con una solución para infusión compatible con **LEVAQUIN® IV** y con cualquier otra droga administrada por esta línea común.

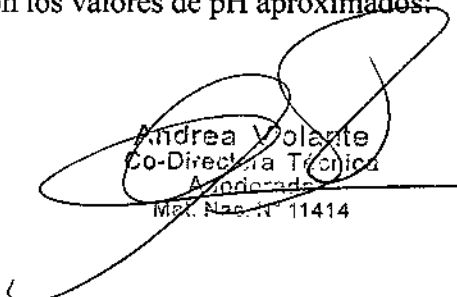
Preparar la dosis deseada de Levofloxacin de acuerdo con la siguiente tabla:

Concentración de la dosis deseada	Del frasco ampolla, retirar un volumen de	Volumen del diluyente	Tiempo de infusión
250 mg	10 ml (Frasco ampolla de 20 ml)	40 ml	60 min
500 mg	20 ml (Frasco ampolla de 20 ml)	80 ml	60 min
750 mg	30 ml (Frasco ampolla de 30 ml)	120 ml	90 min

Por ejemplo, para preparar una dosis de 500 mg usando el frasco ampolla de 20 ml (25 mg/ml), retirar 20 ml y diluir con una solución intravenosa compatible a un volumen total de 100 ml.

#### **Soluciones Intravenosas Compatibles:**

Cualquiera de las siguientes soluciones intravenosas puede ser utilizada para preparar una solución de 5 mg/ml de Levofloxacin con los valores de pH aproximados:

  
 Andrea Volante  
 Co-Directora Técnica  
 Apodacada  
 Mat. Nac. N° 11414

NOA

5444



Fluidos Intravenosos	pH de la solución de <i>LEVAQUIN</i> <sup>®</sup> I.V. de 5 mg/ml
Inyección de Cloruro de Sodio 0,9%, USP	4,71
Inyección de Dextrosa 5%, USP	4,58
Inyección de Dextrosa 5%/ NaCl 0,9%	4,62
Dextrosa 5% en Ringer lactato	4,92
Inyección de Dextrosa 5%/ Plasma-Lyte 56	5,03
Inyección de Solución de Dextrosa 5%, Cloruro de Sodio 0,45% y Cloruro de Potasio 0,15%	4,61
Inyección de Lactato Sódico (M/6)	5,54

**BOLSAS PARA INFUSIÓN PREMEZCLADAS DE DOSIS ÚNICA *LEVAQUIN*<sup>®</sup> I.V.:**

*LEVAQUIN*<sup>®</sup> I.V. también se presenta en bolsas para infusión que contienen una solución lista para usar de pre-mezcla de Levofloxacin en D<sub>5</sub>W de dosis única. El volumen de llenado es 100ml. NO ES NECESARIA LA DILUCION ADICIONAL DE ESTA PREPARACION. Cada bolsa para infusión PREMEZCLADA ya contiene una solución diluida con el equivalente de 500 mg de Levofloxacin (5 mg/ml) en Dextrosa 5% (D<sub>5</sub>W).

Este producto parenteral debe ser inspeccionado visualmente para determinar cualquier partícula extraña antes de la administración. Las muestras que contienen partículas visibles deben descartarse.

Debido a que las bolsas para infusión PREMEZCLADAS son de dosis única, cualquier resto de la porción no utilizada en el envase debe descartarse.

Ya que sólo se dispone de datos limitados sobre la compatibilidad de la inyección intravenosa de Levofloxacin con otras sustancias intravenosas, **no** deben agregarse aditivos u otras medicaciones a *LEVAQUIN*<sup>®</sup> I.V. en bolsas para infusión ni deben ser aplicados por infusión simultáneamente a través de la misma línea intravenosa. Si se utiliza la misma línea intravenosa para la infusión secuencial de varias drogas diferentes, la línea debe ser lavada antes y después de la infusión de *LEVAQUIN*<sup>®</sup> I.V. con una solución para infusión compatible con *LEVAQUIN*<sup>®</sup> I.V. y con cualquier otra(s) droga(s) administrada(s) por medio de esta línea común.

**Instrucciones Para el Uso de *LEVAQUIN*<sup>®</sup> I.V. EN BOLSAS PARA INFUSIÓN PREMEZCLADAS:**

Para abrir:

1. Extraer el envoltorio externo tirando hacia afuera de los bordes libres del extremo inferior y remover la bolsa con la solución.
2. Controlar el envase para determinar si existe goteo mínimo presionándolo firmemente. Si se encuentran gotas, o si el sello no está intacto, descartar la solución, ya que la esterilidad puede estar comprometida.

4000

Andrés Viojante  
C. Directora Técnica  
M. N. 11/14

5/16/14

3. No utilizar si la solución está turbia o si se observa precipitado.
4. Utilizar equipo estéril.
5. **ADVERTENCIA: No utilizar bolsas para infusión en conexiones seriadas.** Ese uso puede causar embolismo gaseoso debido al aire residual que pasó del recipiente primario antes de que la administración de la solución del recipiente secundario se haya completado.

**Preparación para la administración:**

1. Cerrar el dispositivo de control de flujo del kit de administración.
2. Retirar la cubierta de la parte inferior del envase.
3. Insertar el dispositivo de perforación del kit de administración en el puerto con un movimiento giratorio hasta que el dispositivo esté firmemente ajustado. **NOTA: Ver las directivas completas en el estuche del kit de administración.**
4. Suspender la bolsa de la guía de suero
5. Presionar y liberar la cámara de goteo para establecer un adecuado nivel de fluido en la cámara durante la infusión de *LEVAQUIN*<sup>®</sup> I.V. EN BOLSAS PARA INFUSIÓN PREMEZCLADAS.
6. Abrir la grampa de control de flujo para dejar salir el aire del kit. Cerrar la grampa.
7. Regular el ritmo de administración con la grampa de control del flujo.

**Estabilidad de *LEVAQUIN*<sup>®</sup> I.V.:**

Cuando se almacena en las condiciones recomendadas, *LEVAQUIN*<sup>®</sup> I.V., en frascos ampolla de 20 ml y bolsas para infusión de 100 ml, es estable hasta la fecha de vencimiento que figura en la etiqueta.

**Estabilidad de *LEVAQUIN*<sup>®</sup> I.V. Después de la Dilución:**

*LEVAQUIN*<sup>®</sup> I.V., al ser diluido en un fluido intravenoso compatible a una concentración entre 0,5 mg/ml y 5 mg/ml, es estable durante 72 horas almacenado a 25° C o menos, y durante 14 días almacenado en refrigeración a 5° C en recipientes plásticos para administración intravenosa. Las soluciones que son diluidas en una solución intravenosa compatible y congelada en frascos de vidrio o recipientes plásticos para administración intravenosa son estables durante 6 meses almacenados a -20° C. **DESCONGELAR LAS SOLUCIONES CONGELADAS A TEMPERATURA AMBIENTE DE 25° C O EN HELADERA A 8° C. NO FORZAR LA DESCONGELACION CON IRRADIACION CON MICROONDAS NI CON INMERSION EN BAÑO DE AGUA. NO VOLVER A CONGELAR DESPUÉS DEL DESCONGELAMIENTO INICIAL.**

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Módulo de  
Mar. Noe. 14

1 2 3 4



## ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES

La Levofloxacinina no está indicada para el tratamiento de pacientes menores a los 18 años de edad. Las quinolonas, incluyendo la Levofloxacinina, causan artropatía en animales jóvenes de diversas especies. (Ver **Datos de seguridad preclínica**). La incidencia de trastornos musculoesqueléticos definidos por el protocolo fue mayor en niños tratados durante aproximadamente 10 días con levofloxacinina que en niños tratados con antibióticos no fluoroquinolonas durante aproximadamente 10 días. (Ver **EVENTOS ADVERSAS**).

Se han informado casos de hipersensibilidad y/o reacciones anafilácticas serias y ocasionalmente fatales en pacientes que recibían terapia con quinolonas, incluyendo Levofloxacinina. Estas reacciones ocurren frecuentemente después de la primera dosis. Algunas reacciones estuvieron acompañadas por colapso cardiovascular, hipotensión/ shock, convulsiones, pérdida del conocimiento, hormigueo, angioedema, obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria, picazón y otras reacciones cutáneas serias. A la primera aparición de rash cutáneo o cualquier otro signo de hipersensibilidad, debe discontinuarse inmediatamente la administración de Levofloxacinina.

Se han informado casos serios y algunas veces fatales debidos a un mecanismo inmunológico desconocido en pacientes que recibían terapia con quinolonas, incluyendo con poca frecuencia, Levofloxacinina. Estos eventos pueden ser severos y por lo general ocurren después de la administración de dosis múltiples. Las manifestaciones clínicas pueden incluir uno o más de los siguientes episodios: fiebre, rash o reacciones dermatológicas severas; vasculitis; artralgia; mialgia; enfermedad del suero, neumonitis alérgica; nefritis intersticial; insuficiencia o falla renal aguda; hepatitis; ictericia; insuficiencia hepática o necrosis aguda ; anemia, incluyendo hemolítica y aplásica; trombocitopenia, leucopenia; agranulocitosis; pancitopenia y/u otras anormalidades hematológicas. El producto debe ser inmediatamente interrumpido a la primera aparición de un rash cutáneo o de cualquier otro signo de hipersensibilidad, debiéndose instituir medidas de soporte.

Se han informado convulsiones, psicosis tóxicas y aumento de la presión intracraneana (incluyendo pseudotumor cerebral) en pacientes que reciben quinolonas, incluyendo Levofloxacinina. Las quinolonas pueden causar también estimulación del sistema nervioso central, que puede conducir a temblores, inquietud, ansiedad, mareos, confusión, alucinaciones, paranoia, depresión, pesadillas, insomnio, y con poca frecuencia, pensamientos o actos suicidas. Estas reacciones pueden ocurrir después de la primera dosis. Si estas reacciones ocurren en pacientes que reciben Levofloxacinina, la droga debe ser discontinuada, debiéndose instituir medidas adecuadas de inmediato. Al igual que con todas las quinolonas, la Levofloxacinina debe ser utilizada con precaución en pacientes con trastornos conocidos o sospechados del sistema nervioso central que puedan predisponer a convulsiones o a una disminución del umbral

MOA

Andrés V. Blante  
Co-Director, Técnica  
Aprobado  
Méd. Nac. N° 11414

convulsivo (por ej., arteriosclerosis cerebral severa, epilepsia) o en presencia de otros factores de riesgo que puedan predisponer a convulsiones o disminuir el umbral convulsivo (por ej., tratamiento con cierto tipo de drogas, disfunción renal)

Se han reportado casos muy raros de Polineuropatía axonal sensorial o sensorimotor que afecta a axones pequeños y/o largos resultando en parestesias, hipoestésias, disestésias y debilidad en pacientes que reciben quinolonas, incluyendo Levofloxacin. Levofloxacin debería discontinuarse si el paciente experimenta alguno de los síntomas anteriores. La Neuropatía Periférica asociada con el uso de quinolonas podría ser una condición irreversible.

Se han recibido reportes de casos aislados post-marketing de hepatotoxicidad severa (incluyendo hepatitis aguda y eventos fatales) por parte de pacientes tratados con levofloxacin. No se detectó evidencia de hepatotoxicidad seria asociada a la droga en estudios clínicos en más de 7000 pacientes. La hepatotoxicidad severa generalmente ocurre dentro de los 14 días de iniciado el tratamiento y la mayoría de los casos ocurre dentro de los 6 días. La mayoría de los casos de hepatotoxicidad severa no estaban asociados a hipersensibilidad. La mayoría de los reportes de hepatotoxicidad fatal ocurrieron en pacientes de 65 años de edad o más y la mayoría no estaban asociados a hipersensibilidad. La levofloxacin debe discontinuarse de inmediato si el paciente desarrolla signos y síntomas de hepatitis.

Levofloxacin puede exacerbar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis. Eventos adversos serios posteriores a la comercialización, incluyendo muerte y la necesidad de soporte respiratorio se han asociado al uso de fluoroquinolonas en personas con miastenia gravis. Evite el uso de levofloxacin en pacientes con historia conocida de miastenia gravis.

Con casi todos los agentes antibacterianos incluyendo Levofloxacin se ha informado colitis pseudomembranosa, y puede variar en severidad desde leve hasta comprometer la vida del paciente. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea después de la administración de cualquier agente antibacteriano.

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de clostridios. Los estudios indican que una toxina producida por *Clostridium difficile* es una de las principales causas de la colitis asociada con antibióticos.

Algunas quinolonas, incluyendo Levofloxacin, han sido asociadas con la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma e infrecuentes casos de arritmia. Durante la farmacovigilancia post-marketing, han sido informados casos muy poco frecuentes de torsades de pointes en pacientes que toman Levofloxacin. Estos informes por lo general incluían pacientes con condiciones médicas concurrentes o medicaciones concomitantes que pudieron contribuir. En un estudio con 48 voluntarios sanos que recibieron dosis simples de Levofloxacin 500, 1000 y 1500 mg y placebo, se observó un aumento dosis dependiente del intervalo QTc promedio. Estos cambios fueron pequeños y no fueron estadísticamente significativos con placebo para la dosis de 500 mg; estadísticamente significativo en forma variable para la dosis de

1000 mg dependiendo del método de corrección utilizado y estadísticamente significativo para la dosis de 1500 mg. Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios.

Levofloxacin debería evitarse en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT, pacientes con hipocalcemia no corregida y pacientes que reciben agentes antiarrítmicos clase IA (quinidina, procainamida) o clase III (amiodarona, sotalol).

Debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia renal, ya que la Levofloxacin se excreta principalmente por vía renal. En pacientes con deterioro de la función renal, es necesario hacer un ajuste de la dosis para evitar la acumulación de Levofloxacin debido a la disminución en el *clearance* (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**)

Se han observado reacciones de fototoxicidad moderada a severa en pacientes expuestos a la luz del sol directa o luz ultravioleta (UV) mientras recibían terapia con quinolonas. Debe evitarse la exposición excesiva a la luz del sol o luz UV. No obstante, en estudios clínicos se ha observado fototoxicidad en menos del 0,1 % de los pacientes. Si ocurre fototoxicidad, el tratamiento debe ser discontinuado.

Al igual que con otras quinolonas, se han informado alteraciones en la glucosa en sangre por lo general en pacientes diabéticos mientras recibían tratamiento concomitante con hipoglucemiantes orales o con insulina. En estos pacientes, se recomienda un cuidadoso control de la glucosa en sangre. Si ocurre una reacción hipoglucémica, debe discontinuarse el tratamiento con Levofloxacin.

Si bien durante los estudios clínicos con Levofloxacin no se han informado casos de cristaluria, se aconseja mantener una adecuada hidratación para prevenir la formación de una orina altamente concentrada.

**Sólo para administración I.V.:** Debido a que una inyección intravenosa rápida o en bolo puede causar hipotensión, LA INYECCION DE LEVOFLOXACINA DEBE SER SOLAMENTE ADMINISTRADA POR INFUSION INTRAVENOSA LENTA DURANTE UN PERIODO DE 60 a 90 MINUTOS. (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**.)

**En pacientes que recibían quinolonas, entre ellas levofloxacin, se han detectado casos de rupturas de tendón a nivel del hombro, de la mano y especialmente Tendón de Aquiles u otros que requirieron cirugía o trajeron aparejado como resultado una incapacidad prolongada. Los informes de Farmacovigilancia post-marketing indican que este riesgo se incrementa en pacientes que reciben o hayan recibido tratamiento con corticosteroides, especialmente en los mayores de 65 años. Debe discontinuarse la administración del producto si el paciente presenta síntomas sugestivos de tendinitis (dolor, inflamación) o ruptura de tendón. Los pacientes deben descansar y abstenerse de hacer ejercicios hasta haberse descartado el diagnóstico de tendinitis o de ruptura de tendón. La ruptura puede ocurrir durante o luego de iniciado el tratamiento con quinolonas, incluyendo levofloxacin.**  
**PRECAUCIONES /USO GERIATRICO**

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
MEX. INAC. N° 11414



**Pacientes mayores de 65 años tienen mayor riesgo de desarrollar alteraciones severas en los tendones, incluyendo ruptura, con el tratamiento con cualquiera de las quinolonas referidas.**  
**Este riesgo es mayor en pacientes que reciben o hayan estado en tratamiento con corticosteroides.**  
**Usualmente la ruptura se observa en el tendón de Aquiles, o tendones de mano u hombro y pueden ocurrir durante o varios meses después de completar la terapia antibiótica. Los pacientes deben ser informados de dicho efecto adverso, aconsejándose la suspensión de la ingesta si se presenta alguno de los síntomas mencionados, e informando de inmediato a su médico.**

## INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

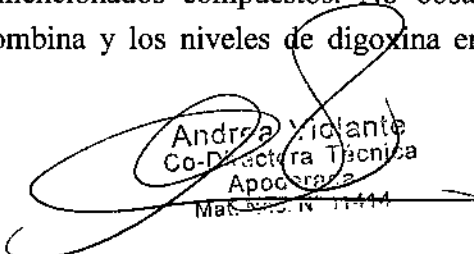
**Sólo por vía oral:** Mientras que la quelación por cationes bivalentes es menos marcada que otras quinolonas, la administración concomitante de *LEVAQUIN*<sup>®</sup> comprimidos con antiácidos que contengan calcio, magnesio o aluminio, como así también sucralfato, cationes metálicos como hierro y complejos multivitamínicos que contengan zinc, pueden interferir con la absorción gastrointestinal de Levofloxacin, produciendo niveles en suero y orina considerablemente inferiores a los deseados. Estos agentes deben ser ingeridos al menos dos horas antes o dos horas después de la administración de Levofloxacin.

**Sólo por vía I.V:** Antiácidos, Sucralfato, Cationes Metálicos, Multivitaminas: No se dispone de datos sobre la interacción de quinolonas intravenosas con antiácidos orales, sucralfato, multivitaminas o cationes metálicos. No obstante, ninguna quinolona debe ser administrada conjuntamente con soluciones que contengan cationes multivalentes, por ejemplo, magnesio, a través de la misma línea intravenosa. (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN.**)

Al igual que con otras quinolonas, la administración concomitante de Levofloxacin puede prolongar la vida media de teofilina, elevar los niveles séricos de teofilina y aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con teofilina en la población de pacientes. Por lo tanto, los niveles de teofilina deben ser cuidadosamente monitoreados y cuando se la co-administra con Levofloxacin, deberá ajustarse la dosis de teofilina si fuera necesario. Pueden ocurrir reacciones adversas, incluyendo convulsiones, con o sin aumento de los niveles séricos de teofilina. En un estudio clínico que comprendió 14 voluntarios sanos, no se detectaron efectos significativos de Levofloxacin en las concentraciones plasmáticas, AUC y otros parámetros de disposición para teofilina. De igual forma tampoco se observó efecto aparente de teofilina sobre la absorción y disponibilidad de Levofloxacin.

La administración concomitante de Levofloxacin con digoxina o ciclosporina no requiere modificación de la dosis de los mencionados compuestos. No obstante, deben controlarse cuidadosamente el tiempo de protombina y los niveles de digoxina en pacientes que reciben terapia concomitante con digoxina.

MSA

  
 Andrea Vidante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Matr. N.º 1144

Ciertas quinolonas, incluyendo Levofloxacin, pueden mejorar los efectos de la warfarina anticoagulante oral o sus derivados. Cuando estos productos se administran concomitantemente, el tiempo de protombina u otras pruebas adecuadas de coagulación deben ser monitoreadas cuidadosamente, en especial en pacientes geriátricos.

Levofloxacin puede ser administrada en forma segura a pacientes que reciben terapia concomitante con probenecid o cimetidina, las cuales disminuyen el *clearance* y prolongan la vida media de la Levofloxacin, siempre que la dosis de Levofloxacin sea ajustada adecuadamente tomando como base la función renal del paciente.

La administración concomitante de un antiinflamatorio no esteroide con una quinolona, incluyendo Levofloxacin, puede aumentar el riesgo de estimulación del sistema nervioso central y de convulsiones.

Se han informado casos de alteraciones de la glucosa en sangre, incluyendo hiperglucemia e hipoglucemia, en pacientes tratados concomitantemente con quinolonas y un agente antidiabético. Por lo tanto, se recomienda un cuidadoso control cuando estos agentes son administrados conjuntamente (Ver **ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES PARA SU USO**)

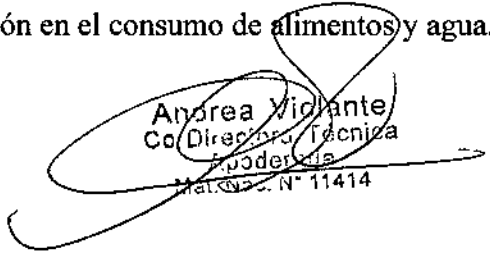
La absorción y disponibilidad de Levofloxacin en sujetos infectados con VIH con o sin tratamiento concomitante con zidovudina fueron similares. Por lo tanto, puede no ser necesario ajustar la dosis de Levofloxacin cuando se administra conjuntamente con zidovudina. No se ha estudiado el efecto de la Levofloxacin en la farmacocinética de la zidovudina.

Algunas quinolonas, incluyendo Levofloxacin pueden producir falsos positivos en resultados de screening en orina para opiáceos usando kits de inmunoensayo comercialmente disponibles. Dependiendo de la situación, puede ser necesario confirmar los resultados positivos de opiáceos por métodos más específicos.

## Datos de Seguridad Preclínica

### Toxicidad Crónica

La administración oral de Levofloxacin durante 26 semanas produjo sólo una toxicidad menor en ratas y no produjo toxicidad en monos en dosis de hasta 320 y 62,5 mg/kg/día, respectivamente en AUC o concentraciones plasmáticas tres a cinco veces mayores que las esperadas en seres humanos (dosificación de 750 mg). En un estudio de administración intravenosa realizado en monos, de 4 semanas de duración, las concentraciones plasmáticas aproximadamente 7,4 veces mayores a las esperadas en seres humanos produjeron una toxicidad menor como una ligera disminución en el consumo de alimentos y agua.

  
Andrea Vidante  
Co-Directora Técnica  
Materia N° 11414

5/4/14



### Carcinogenicidad

La Levofloxacinina no exhibió un potencial carcinogénico cuando se analizó ya sea en un bioensayo de 2 años realizado en ratas o en el modelo de carcinogénesis de órganos múltiples de dos etapas en ratas. El potencial fotocarcinogénico se evaluó en ratones sin pelo (Skh-1) en dosis orales tan altas como 300 mg/kg/día. Estos ratones fueron administrados con Levofloxacinina e irradiados con 600 RBU de UVR durante 5 días por semana durante 40 semanas, luego de lo cual siguió un período de observación de 12 semanas. Los resultados de este estudio indicaron que en comparación con el grupo tratado con vehículo, el grupo tratado con dosis de 300 mg/kg/día exhibió una reducción significativa en el desarrollo del tumor.

### Toxicidad Especial

Al igual que con otras quinolonas, se mostró que la Levofloxacinina causa artropatía en animales inmaduros. En perros inmaduros (4-5 meses de edad), las dosis orales de 10 mg/kg/día durante 7 días y las dosis intravenosas de 4 mg/kg/día durante 14 días causan lesiones artropáticas. Las dosis orales de 300 mg/kg/día durante 7 días y las dosis intravenosas de 60 mg/kg/día durante 4 semanas producen artropatía en ratas jóvenes. La Levofloxacinina exhibe una fototoxicidad similar en magnitud a la ofloxacinina en el bioensayo de inflamación de la oreja del ratón. Si bien se ha observado cristaluria en algunos estudios de aplicación intravenosa realizados en ratas, los cristales sólo se encuentran presentes después de la micción y no están asociados con la nefrotoxicidad. En ratones, el efecto estimulante del SNC de las quinolonas aumenta a través de la administración concomitante de las drogas antiinflamatorias no esteroideas tales como fenbufeno. En perros, la Levofloxacinina administrada en 6 mg/kg o más mediante inyección intravenosa rápida produce efectos hipotensivos que se consideran que están relacionados con la liberación de histamina.

### Mutagenicidad

La Levofloxacinina no fue mutagénica en la mutación bacteriana, mutación directa CHO/HGPRT, micronúcleos, síntesis de ADN (in vivo) no programada, letal dominante, y los ensayos de intercambios de cromátidas hermanas in vivo (SCE). Esto fue positivo en los ensayos SCE y en la aberración cromosómica in vitro.

### Toxicidad de Reproducción

La Levofloxacinina no causó deterioro de la fertilidad ni en la función reproductiva en las ratas con dosis orales tan altas como 360 mg/kg/día y dosis intravenosas tan altas como 100 mg/kg/día. La Levofloxacinina no fue teratogénica en ratas con dosis orales tan altas como 810 mg/kg/día o en dosis intravenosas tan altas como 160 mg/kg/día. No se observó teratogenicidad cuando los

MAA

Andrea Viciente  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. nac. N° 11414

conejos fueron administrados por vía oral con dosis tan altas como 50 mg/kg/día o cuando se administró por vía intravenosa dosis tan altas como 25 mg/kg/día. La administración oral de 810 mg/kg/día disminuyó el peso corporal del feto y aumentó la mortalidad del feto.

## EMBARAZO Y LACTANCIA

No se dispone de estudios bien controlados y adecuados sobre el uso en mujeres embarazadas. *LEVAQUIN*® debe ser utilizado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Debido al potencial de reacciones adversas serias en niños durante su período de lactancia de madres que toman Levofloxacin, debe decidirse si discontinuar la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre. (Ver Datos de Seguridad Preclínica.)

### Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia de Levofloxacin en niños y adolescentes en la etapa del crecimiento no han sido establecidas. Se ha demostrado que las quinolonas producen erosión en las articulaciones que soportan peso y otros signos de artropatía en animales inmaduros de diversas especies.

## EVENTOS ADVERSOS

### Datos de Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variadas, los porcentajes de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de una droga no se pueden comparar en forma directa con los porcentajes en los ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar los porcentajes observados en la práctica.

Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a *LEVAQUIN*™ en 7537 pacientes en 29 ensayos clínicos Fase 3 combinados. La población estudiada tuvo una edad promedio de 49,6 años (74,2% de la población fue < 65 años), el 50,1% era de sexo masculino, el 71,0% era caucásico, el 18,8% era de raza negra. Los pacientes fueron tratados con *LEVAQUIN*™ para una gran variedad de enfermedades infecciosas. (Ver **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**). La duración del tratamiento fue por lo general de 3-14 días, el número medio de días con terapia fue de 9,6 días y el número medio de dosis fue de 10,2. Los pacientes recibieron dosis de *LEVAQUIN*™ de 750 mg una vez al día, 250 mg una vez al día, o 500 mg una o dos veces al día. La incidencia general, tipo y distribución de las reacciones adversas, fue similar en pacientes que

HOA

Andrés Viplante  
Co-Directora Técnica  
Aprobada  
Mat. Nac. N° 11414

recibieron dosis de *LEVAQUIN*<sup>TM</sup> de 750 mg una vez al día, 250 mg una vez al día, y 500 mg una o dos veces al día.

Las reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con *LEVAQUIN*<sup>TM</sup> y las reacciones adversas menos frecuentes, que aparecieron en 0,1 a  $<1\%$  de los pacientes tratados con *LEVAQUIN*<sup>TM</sup> se muestran en las Tablas 1 y 2 que figuran a continuación.

**Tabla I. Reacciones Adversas Comunes ( $\geq 1\%$ ) Informadas en Ensayos Clínicos con *LEVAQUIN*<sup>TM</sup>**

Sistema/Clase Orgánica	Reacción Adversa	% (N=7537)
<b>Infecciones e Infestaciones</b>	moniliasis	1
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>	insomnio <sup>a</sup> (Ver Advertencias Especiales y PRECAUCIONES para su Uso)	4
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	dolor de cabeza mareos (Ver Advertencias Especiales y PRECAUCIONES para su Uso)	6 3
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b>	disnea (Ver Advertencias Especiales y PRECAUCIONES para su Uso)	1
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>	náuseas diarrea constipación dolor abdominal vómitos dispepsia	7 5 3 2 2 2
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>	rash (Ver Advertencias Especiales y PRECAUCIONES para su Uso) prurito	2 1
<b>Trastornos del Sistema Reproductor y Mamarios</b>	Vaginitis	1 <sup>b</sup>
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de la Administración</b>	edema reacción en el lugar de la inyección dolor de pecho	1 1 1

<sup>a</sup> N = 7.274  
<sup>b</sup> N=3.758 (mujeres)

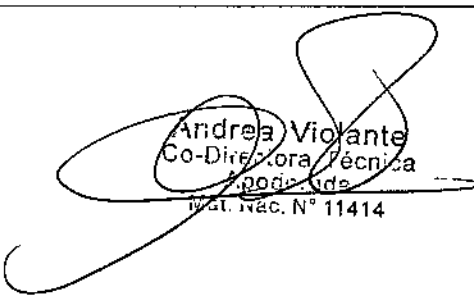
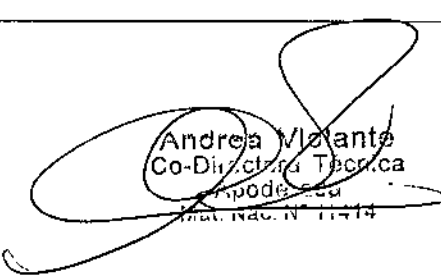
  
 Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 MGT. Nac. N° 11414

Tabla 2. Reacciones Adversas Menos Comunes (0,1 a 1%) Informadas en Ensayos Clínicos con **LEVAQUIN™**

Sistema/Clase Orgánica	Reacción Adversa
<b>Infecciones e Infestaciones</b>	moniliasis genital
<b>Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático</b>	anemia trombocitopenia granulocitopenia Ver Advertencias Especiales y <b>PRECAUCIONES</b> para su Uso
<b>Trastornos del Sistema Inmune</b>	reacción alérgica Ver Advertencias Especiales y <b>PRECAUCIONES</b> para su Uso
<b>Trastornos del Metabolismo y Nutrición</b>	hiperglucemia hipoglucemia Ver Advertencias Especiales y <b>PRECAUCIONES</b> para su Uso
	hipercalemia
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>	ansiedad agitación confusión depresión alucinaciones pesadillas <sup>a</sup> Ver Advertencias Especiales y <b>PRECAUCIONES</b> para su Uso
	trastornos del sueño <sup>a</sup> anorexia sueños anormales <sup>a</sup>
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	temblor convulsiones Ver Advertencias Especiales y <b>PRECAUCIONES</b> para su Uso
	parestesia Ver Advertencias Especiales y <b>PRECAUCIONES</b> para su Uso
	vértigo hipertonía hiperquinesia marcha anormal somnolencia <sup>a</sup> síncope
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b>	epistaxis
<b>Trastornos Cardíacos</b>	paro cardíaco palpitaciones taquicardia ventricular arritmia ventricular
<b>Trastornos Vasculares</b>	Flebitis

  
 Andrea Vizante  
 Co-Directora Técnica  
 MESA DE ENTRADAS  
 MESA DE ENTRADAS N° 11414

<b>Trastornos Gastrointestinales</b>	gastritis estomatitis pancreatitis esofagitis gastroenteritis glositis	
	colitis pseudomembranosa/ <i>C. difficile</i>	Ver Advertencias Especiales y <b>PRECAUCIONES para su Uso</b>
<b>Trastornos Hepatobiliares</b>	función hepática anormal aumento de las enzimas hepáticas aumento de la fosfatasa alcalina	
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>	Urticaria	Ver Advertencias Especiales y <b>PRECAUCIONES para su Uso</b>
<b>Trastornos Muscoloesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>	tendinitis	Ver Advertencias Especiales y <b>PRECAUCIONES para su Uso</b>
	artralgia mialgia	Ver Advertencias Especiales y <b>PRECAUCIONES para su Uso</b>
	dolor esquelético	
<b>Trastornos Renales y Urinarios</b>	función renal anormal insuficiencia renal aguda	Ver Advertencias Especiales y <b>PRECAUCIONES para su Uso</b>

<sup>a</sup> N = 7274

#### Datos Pediátricos

En un grupo de 1534 pacientes pediátricos (de 6 meses a 16 años de edad) tratados con Levofloxacin para infecciones respiratorias, los niños de 6 meses a 5 años de edad recibieron 10 mg/kg de Levofloxacin dos veces al día durante aproximadamente 10 días y los niños mayores de 5 años de edad recibieron 10 mg/kg hasta un máximo de 500 mg de Levofloxacin una vez al día durante aproximadamente 10 días. El perfil de reacciones adversas fue similar al informado en pacientes adultos. Se informaron vómitos y diarrea con mayor frecuencia en niños que en adultos. Sin embargo, la frecuencia de vómitos y diarrea fue similar en niños tratados con Levofloxacin y los tratados con un antibiótico comparador no fluoroquinolona.

Se reclutó un subconjunto de 1340 de estos niños tratados con Levofloxacin durante aproximadamente 10 días en un estudio prospectivo, de vigilancia a largo plazo para evaluar la incidencia de trastornos muscoloesqueléticos definidos por el protocolo (artralgia, artritis, tendinopatía, anormalidad en la marcha) durante 60 días y 1 año después de la primera dosis de Levofloxacin.

Durante el período de 60 días después de la primer dosis, la incidencia de trastornos muscoloesqueléticos definidos por el protocolo fue mayor en los niños tratados con

Levofloxacin que en los niños tratados con el antibiótico comparador no fluoroquinolona (2,1% vs, 0,9%, respectivamente [p=0,038]). En 22/28 (78%) de estos niños, los trastornos informados fueron caracterizados como artralgia. Se realizó una observación similar durante el período de 1 año, con una mayor incidencia de trastornos musculoesqueléticos definidos por el protocolo en los niños tratados con Levofloxacin que en los niños tratados con el antibiótico comparador no fluoroquinolona (3,4% vs. 1,8%, respectivamente [p=0,025]). La mayoría de estos trastornos que ocurrieron en niños tratados con Levofloxacin fueron leves y se resolvieron dentro de los 7 días. Los trastornos fueron moderados en 8 niños y leves en 35 (76%) niños.

### **Experiencia Post-marketing**

Se han informado las siguientes experiencias adversas post-marketing adicionales, y dentro de cada clase de sistema orgánico, se clasifican por frecuencia, usando la siguiente convención:

Muy común ( $\geq 1/10$ )

Común ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

No común ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ )

Poco frecuente ( $> 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ )

Muy poco frecuente ( $< 1/10,000$ ), incluyendo informes aislados

La frecuencia proporcionada es un reflejo de las tasas de informes de experiencias adversas espontáneas y no representan las estimaciones más precisas de incidencia que serían obtenidos con los ensayos clínicos o estudios epidemiológicos.

**Tabla 3: Informes Posteriores a la Comercialización de las Reacciones Adversas a la Droga**

<b>Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático</b>		
<i>Muy poco frecuentes</i>	pancitopenia anemia aplásica leucopenia anemia hemolítica eosinofilia.	<b>Ver Advertencias Especiales y PRECAUCIONES para su Uso</b>
<b>Trastornos del Sistema Inmune</b>		
<i>Muy poco frecuentes</i>	reacciones de hipersensibilidad a veces fatales incluyendo: reacciones anafilácticas/ anafilactoides shock anafiláctico edema angioneurótico enfermedad sérica	<b>Ver Advertencias Especiales y PRECAUCIONES para su Uso</b>

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Epidemiología  
Tel: 414

MOA



**Trastornos Psiquiátricos**

*Muy poco* psicosis  
*frecuentes* paranoia

Ver Advertencias  
Especiales y  
**PRECAUCIONES para  
su Uso**

informes aislados de intento de suicidio e ideas  
suicidas

**Trastornos del Sistema Nervioso**

*Muy poco* anosmia  
*frecuentes* ageusia  
parosmia  
disgeusia

neuropatía periférica

Ver Advertencias Especiales y  
**PRECAUCIONES para su Uso**

informes aislados de encefalopatía  
electroencefalograma anormal  
empeoramiento de miastenia grave  
disfonia

pseudotumor cerebral

Ver Advertencias Especiales y  
**PRECAUCIONES para su Uso**

**Trastornos Oculares**

*Muy poco* trastornos de la visión incluyendo  
*frecuentes* diplopía  
reducción de la agudeza visual  
visión borrosa  
escotoma

**Trastornos del Oído y del Laberinto**

*Muy poco* hipoacusia  
*frecuentes* tinnitus

**Trastornos Cardíacos**

*Muy poco* informes aislados de *torsade de pointes*  
*frecuentes* prolongación de QT en el  
electrocardiograma

Ver Advertencias Especiales y  
**PRECAUCIONES para su Uso**

Taquicardia

**Trastornos Vasculares**

*Muy poco* Vasodilatación  
*frecuentes*

**Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales**

*Muy poco* informes aislados de neumonitis  
*frecuentes* alérgica

Ver Advertencias Especiales y  
**PRECAUCIONES para su Uso**

AGA

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Asesorada  
Mesa de Entradas



54/14

**Trastornos Hepatobiliares**

*Muy poco frecuentes* insuficiencia hepática  
hepatitis  
ictericia

Ver Advertencias Especiales y  
**PRECAUCIONES para su Uso**

**Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo**

*Muy poco frecuentes* erupciones bullosas incluyendo:  
síndrome de Stevens-Johnson  
necrosis epidérmica tóxica  
eritema multiforme

Ver Advertencias Especiales y  
**PRECAUCIONES para su Uso**

reacciones de fotosensibilidad

Ver Advertencias Especiales y  
**PRECAUCIONES para su Uso**

vasculitis leucocitoclástica

**Trastornos Muscoloesqueléticos y del Tejido Conectivo**

*Muy poco frecuentes* ruptura de tendón  
  
rabdomiólisis  
lesiones musculares incluyendo ruptura

Ver Advertencias Especiales y  
**PRECAUCIONES para su Uso**

**Trastornos Renales y Urinarios**

*Muy poco frecuentes* nefritis intersticial

Ver Advertencias Especiales y  
**PRECAUCIONES para su Uso**

**Trastornos Generales y Condiciones del Lugar de la Administración**

*Muy poco frecuentes* falla de múltiples órganos  
pirexia

**Investigaciones**

*Muy poco frecuentes* tiempo de protrombina prolongado  
relación internacional normalizada  
prolongada  
aumento de las enzimas musculares

**EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIAS**

Pueden presentarse efectos neurológicos tales como mareos y desvanecimientos. Por lo tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan a la Levofloxacina antes de manejar un automóvil o maquinaria o de realizar actividades que requieran alerta y coordinación mental.

**SOBREDOSIS**

En caso de sobredosis aguda y si la ingestión ha sido reciente, se aconseja lavado gástrico. Mantener al paciente en observación y con hidratación adecuada. Levofloxacina no es eliminada en forma efectiva por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

*MMA*

Andrea Ymlante  
Co-Directora Técnica  
Mat. Nac N° 11414

544



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01)962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones

### **PRESENTACIONES:**

*LEVAQUIN*® Comprimidos 500 mg: envases conteniendo 7 comprimidos

*LEVAQUIN*® IV 25 mg/ml. frascos ampolla de dosis únicas: 1 frasco ampolla de 20 ml.

*LEVAQUIN*® IV 5 mg/ml. premezclado en bolsas para infusión: 1 bolsa para infusión de 100 ml.

Este medicamento deberá ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no podrá ser repetido sin nueva receta médica

### **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:**

Proteger de la luz. Conservar a temperatura igual o inferior a 25° C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

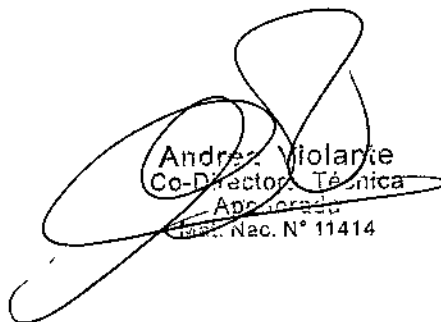
### **Janssen Cilag Farmacéutica S.A.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N 46.324

Director Técnico: Miguel A. Larroca

Fecha de última revisión:

  
Andrés Violante  
Co-Director Técnico  
Aprobado  
C. Nac. N° 11414

M. S. A.