



Ceplene Plus

Levofloxacin

Comprimidos recubiertos 250, 500 y 750 mg

Venta bajo receta archivada Industria Argentina

Cada comprimido recubierto de Ceplene Plus 250 mg contiene:
Levofloxacin (como hemihidrato) 250 mg
Excipientes: Talco; Dióxido de silicio coloidal; Almidón de maíz; Almidón glicolato de sodio; Estearato de magnesio; Celulosa microcristalina PH 101; Hidroxipropilmetilcelulosa; Dióxido de titanio; Propilenglicol; Kollidon VA64.

Cada comprimido recubierto de Ceplene Plus 500 mg contiene:
Levofloxacin (como hemihidrato) 500 mg
Excipientes: Talco; Dióxido de silicio coloidal; Almidón de maíz; Almidón glicolato de sodio; Estearato de magnesio; Celulosa microcristalina PH 101; Hidroxipropilmetilcelulosa; Dióxido de titanio; Propilenglicol; Kollidon VA64

Cada comprimido recubierto de Ceplene Plus 750 mg contiene:
Levofloxacin (como hemihidrato) 750 mg
Excipientes: Talco; Dióxido de silicio coloidal; Almidón de maíz; Almidón glicolato de sodio; Estearato de magnesio; Celulosa microcristalina PH 101; Hidroxipropilmetilcelulosa; Dióxido de titanio; Propilenglicol; Kollidon VA64

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Fluoroquinolona con efecto antibiótico.

INDICACIONES Y USO:
CEPLENE PLUS está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones debidas a microorganismos sensibles a levofloxacin:

- Sinusitis aguda;
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica;
- Neumonía adquirida en la comunidad;
- Infecciones complicadas de las vías urinarias, incluyendo pielonefritis;
- Infecciones de la piel y tejidos blandos;
- Septicemia/bacteriemia relacionadas a las indicaciones anteriores;
- Infecciones intraabdominales.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:
Farmacodinamia: La levofloxacin es un fármaco antibacteriano sintético de amplio espectro, que pertenece a la clase de las fluoroquinolonas. Es el (S)-enantiómero (forma levógira) de la sustancia farmacéutica racémica ofloxacin.

Modo de acción: Como fluoroquinolona antibacteriana, levofloxacin actúa sobre el complejo DNA-girasa y topoisomerasa IV. Puntos de corte: Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) preliminares recomendadas por el NCCLS (US National Committee on Clinical Laboratory Standards) para levofloxacin, separando los microorganismos sensibles de los medianamente sensibles y los medianamente sensibles de los resistentes, son:

Cepas de microorganismos	CMI (mg/l)	Zona de inhibición (mm)
Sensibles	≤ 2	≥ 17
Medianamente sensibles	4	16-14
Resistentes	≥ 8	≤ 13

Espectro antibacteriano: La levofloxacin es altamente bactericida *in vitro*. Su espectro antibacteriano cubre a numerosas bacterias gram-positivas y gram-negativas, las cuales se detallan a continuación (la sensibilidad a la levofloxacin puede variar, dependiendo de la epidemiología y del nivel de resistencia de cada país):

Microorganismos sensibles:

Aerobios gram-positivos: *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium jeikeium*, *Enterococcus faecalis**, *Enterococcus* spp, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* meti-S*, *Staphylococcus epidermidis* meti-S, *Staphylococcus haemolyticus* meti-S, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus* spp (SNC), estreptococos de los grupos C y G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* peni-I/S/R*, *Streptococcus pyogenes**, *Streptococcus viridans* peni-S/R.

Aerobios gram-negativos: *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter* spp, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Citrobacter freundii**, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae**, *Enterobacter* spp, *Escherichia coli**, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae* ampi-S/R*, *Haemophilus parainfluenzae**, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae**, *Klebsiella* spp, *Moraxella catarrhalis* β+β⁻, *Morganella morganii**, *Neisseria gonorrhoeae* no PPNG/PPNG, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella canis*, *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella* spp, *Proteus mirabilis**, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Providencia* spp, *Pseudomonas aeruginosa**(1), *Pseudomonas* spp, *Salmonella* spp, *Serratia marcescens**, *Serratia* spp.

Anaerobios: *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium* spp, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* spp, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium* spp, *Veillonella* spp.

Otros: *Bartonella* spp, *Chlamydia pneumoniae**, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila**, *Legionella* spp, *Mycobacterium* spp, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae**, *Rickettsia* spp, *Ureaplasma urealyticum*.

Microorganismos medianamente sensibles:
Aerobios gram-positivos: *Corynebacterium urealyticum*, *Corynebacterium xerosis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus epidermidis* meti-R, *Staphylococcus haemolyticus* meti-R.

Aerobios gram-negativos: *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter jejuni*/coli.

Anaerobios: *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotamicon*, *Bacteroides vulgatus*, *Prevotella* spp y *Porphyromonas* spp.

* Eficacia clínica probada en estudios clínicos.

(1) Las infecciones nosocomiales causadas por *Pseudomonas aeruginosa* pueden requerir terapia combinada.

Microorganismos resistentes:
Aerobios gram-positivos: *Corynebacterium jeikeium*, *Staphylococcus aureus* meti-R.

Aerobios gram-negativos: *Alcaligenes xylosoxidans*.

Anaerobios: *Bacteroides thetaiotaomicron*.

Otros: *Mycobacterium avium*.

Otra información: El mecanismo principal de resistencia se debe a una mutación *gyr-A*.

Debido a su mecanismo de acción, generalmente no hay resistencia cruzada entre levofloxacin y otras clases de agentes antibacterianos.

Farmacocinética:
Absorción: Después de su administración oral, la levofloxacin se absorbe rápida y casi completamente alcanzando concentraciones plasmáticas pico dentro de 1,3 horas (Cmáx: 5.2-6.9 µg/ml, después de la administración de una dosis de 500 mg de levofloxacin). La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 100%. Levofloxacin obedece una farmacocinética lineal en un rango de 150 a 600 mg. Los alimentos tienen poco efecto sobre la absorción de la levofloxacin.

Distribución: Aproximadamente 30-40% de la levofloxacin se une a proteínas séricas. La administración de dosis múltiples de 500 mg una vez al día mostró acumulación insignificante. Hay una acumulación modesta pero predecible después de dosis de 500 mg b.i.d. El estado estable se alcanza en 3 días.

Penetración en la mucosa bronquial y el líquido de revestimiento epitelial: Las concentraciones máximas de levofloxacin en la mucosa bronquial y el líquido de revestimiento epitelial después de 500 mg p.o. son de 8,3 µg/g y 10,8 µg/ml,

proporciones de penetración de 0,9 a 1,8 y de 0,8 a 3, de la mucosa bronquial y del líquido de revestimiento epitelial al suero, respectivamente. Estas concentraciones se alcanzaron aproximadamente una hora después de su administración.

Penetración en el tejido pulmonar: Las concentraciones máximas de levofloxacin en tejido pulmonar después de 500 mg p.o. fueron de aproximadamente 11,3 µg/g y se alcanzaron entre 4 y 6 horas después de la administración, con proporciones de penetración de 2 a 5, del tejido pulmonar al plasma. Las concentraciones pulmonares consistentemente exceden las del plasma.

Penetración en el líquido de ampollas: Las concentraciones máximas de levofloxacin de aproximadamente 4,0 y 6,7 µg/ml en el líquido de ampollas, se alcanzaron 2 y 4 horas después de la administración de 500 mg una o dos veces al día, respectivamente, durante 3 días, con una proporción de penetración (líquido de ampollas/plasma) de aproximadamente 1.

Penetración en el tejido óseo: La levofloxacin penetra bien en el tejido cortical y esponjoso del fémur distal y proximal, con proporciones de penetración (hueso/plasma) de 0,1 a 3. La penetración en el hueso es rápida, llevándose aproximadamente 2 horas en alcanzar la concentración máxima.

Penetración en el líquido cefalorraquídeo: Levofloxacin tiene poca penetración en el líquido cefalorraquídeo.

Concentración en orina: Las concentraciones promedio en orina 8-12 horas después de una dosis oral única de 150, 300 ó 600 mg de levofloxacin fueron de 44 mg/ml, 91 mg/ml y 162 mg/ml, respectivamente.

Metabolismo: Levofloxacin se metaboliza muy poco, siendo sus metabolitos el desmetil-levofloxacin y la levofloxacin N-óxido.

Estos metabolitos representan menos del 5% de la dosis excretada en orina. Levofloxacin es estereoisómicamente estable y no sufre inversión quiral.

Eliminación: Después de administración oral e intravenosa, la levofloxacin es eliminada del plasma con relativa lentitud (t½:6-8 horas). Su excreción es primordialmente por vía renal (> 85% de la dosis administrada). No hay diferencias mayores en la farmacocinética de la levofloxacin después de administración intravenosa u oral, lo que sugiere que las vías intravenosa y oral son intercambiables.

Sujetos con insuficiencia renal: La farmacocinética de la levofloxacin se ve afectada por la insuficiencia renal. Con función renal decreciente, eliminación y depuración renal disminuidas, y vidas medias de eliminación aumentadas como se muestra en la siguiente tabla:

Clcr (ml/min)	< 20	20-40	50-80
ClR (ml/min)	13	26	57
t1/2 (h)	35	27	9

Cl = Depuración renal.

Sujetos de edad avanzada: No existen diferencias significativas en la cinética de la levofloxacin entre sujetos jóvenes y ancianos, excepto los relacionados con diferencias en la depuración de creatinina.

Sujetos de diferentes sexos: Análisis específicos en sujetos masculinos y femeninos no mostraron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la levofloxacin.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:
La dosis y la vía de administración dependen del tipo y severidad de la infección, así como de la sensibilidad del patógeno causal. La duración del tratamiento varía de acuerdo al curso de la enfermedad.

En los casos donde sea necesario iniciar el tratamiento con CEPLNE PLUS solución para perfusión (pacientes en los que la administración oral es inapropiada), es posible cambiar a la vía oral después de algunos días, según la condición del paciente. Debido a la bioequivalencia de las formas parenteral y oral se puede emplear la misma dosis (véase Farmacocinética y farmacodinamia).

Las dosis recomendadas para adultos son:

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

Indicación	Dosis diaria (oral, I.V.) de acuerdo a la severidad de la infección	Duración del tratamiento
Sinusitis aguda* Exacerbación aguda de bronquitis crónica* Neumonía adquirida en la comunidad	500 mg una vez al día 250 mg una vez al día o 500 mg una vez al día 500 mg una o dos veces al día	10-14 días 7-10 días 5-10 días 7-14 días
Infecciones complicadas de las vías urinarias, incluyendo pielonefritis	250 mg una vez al día**	7-10 días
Infecciones de la piel y tejidos blandos	250 mg una vez al día o 500 mg una o dos veces al día	7-14 días
Septicemia/Bacteremia	500 mg una o dos veces al día 500 mg una vez al día	10-14 días 7-14 días
Infecciones intraabdominales***		

* Únicamente por vía oral.

** Debe tenerse cuidado si se quiere incrementar la dosis en caso de infecciones severas (esta recomendación aplica sólo para la solución para perfusión).

*** En combinación con un antibiótico con cobertura anaeróbica.

Pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina < 50 ml/min):

Depuración de creatinina	Régimen de dosis (Oral, I.V.), de acuerdo a la severidad de la infección		
50-20 ml/min	Primera dosis: 250 mg después: 125 mg/24 h	Primera dosis: 500 mg después: 250 mg/24 h	Primera dosis: 500 mg después: 250 mg/12 h
19-10 ml/min	Primera dosis: 250 mg después: 125 mg/48 h	Primera dosis: 500 mg después: 125 mg/24 h	Primera dosis: 500 mg después: 125 mg/12 h
<10 ml/min (incluyendo hemodiálisis) y DPCA)*	Primera dosis: 250 mg después: 125 mg/48 h	Primera dosis: 500 mg después: 125 mg/24 h	Primera dosis: 500 mg después: 125 mg/24 h

* No se necesitan dosis adicionales después de hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA).

Pacientes con insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de la dosis en virtud de que la levofloxacin no es metabolizada en cantidades relevantes por el hígado, y es excretada sobre todo por vía renal.

Pacientes geriátricos: No se requiere ajuste de la dosis excepto la impuesta por la función renal.

Modo de administración: Los comprimidos de CEPLNE PLUS deberán deglutirse sin moler y con una cantidad suficiente de líquido. Los comprimidos se pueden tomar durante o entre las comidas. Sin embargo, si además se prescriben sales de hierro, antiácidos o sucralfato, los comprimidos de CEPLNE PLUS deberán tomarse por lo menos dos horas antes o después de estos fármacos, ya que se puede presentar una reducción de la absorción de CEPLNE PLUS.

CONTRAINDICACIONES:
CEPLNE PLUS esta contraindicado en pacientes hipersensibles a los componentes de la fórmula o a otras quinolonas.

ADVERTENCIAS:
La seguridad y la eficacia de levofloxacin en pacientes pediátricos, adolescentes (menores de 18 años) durante el embarazo y la lactancia no han sido establecidas.

Se han reportado casos de convulsiones en pacientes recibiendo quinolonas. Las quinolonas también pueden causar un incremento de la presión intracraneal y estimulación del sistema nervioso central, el cual puede conducir a temblores, ansiedad, confusión, alucinaciones, paranoia, depresión, insomnio, y rara vez pensamientos suicidas. Estas reacciones pueden ocurrir luego de la primera dosis. Si estas reacciones ocurren en pacientes recibiendo levofloxacin, la droga debería ser discontinuada.

Como con otras quinolonas, la levofloxacina debería ser usada con precaución en pacientes con trastornos del SNC (ateroesclerosis, epilepsia)

Se han reportado reacciones serias de hipersensibilidad y/o anafilácticas en pacientes recibiendo levofloxacina.

Estas reacciones a menudo ocurren luego de la primer dosis. Algunas reacciones han sido acompañadas por hipotensión, colapso cardiovascular, pérdida de la conciencia, angioedema. La levofloxacina debería ser discontinuada de inmediato ante la primera aparición de rash cutáneo o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Neuropatía periférica: casos raros de polineuropatía axonal sensorial resultando en parestesia y debilidad han sido reportados en pacientes recibiendo quinolonas, incluyendo levofloxacina. La levofloxacina debería ser discontinuada si el paciente experimenta algún síntoma de neuropatía incluyendo dolor, quemazón, debilidad y otras alteraciones.

Casos de Colitis pseudomembranosa han sido reportados con casi todos los agentes antibacteriales, incluyendo levofloxacina, pudiendo ser casos de moderados a severos con riesgo de vida. De esta manera es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea subsecuente a la administración de cualquier agente antibacterial.

En pacientes que recibían quinolonas, entre ellas ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina y moxifloxacina, se han detectado casos de rupturas de tendón a nivel del hombro, de la mano y especialmente Tendón de Aquiles y 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 desde las 48 hs. de iniciado el tratamiento con cualquiera de las drogas referidas, hasta luego de haber finalizado el mismo.

PRECAUCIONES / USO GERIÁTRICO

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 y hombro y pueden ocurrir durante 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

PRECAUCIONES GENERALES:

CEPLENE PLUS está contraindicado en pacientes con historia de epilepsia y, como con otras quinolonas, deberá ser usado con extrema precaución en pacientes predispuestos a crisis convulsivas, como pacientes con lesiones preexistentes del SNC, tratamiento concomitante de fenbufen y antiinflamatorios no esteroides similares o con fármacos que bajan el umbral de las crisis convulsivas, como la teofilina (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

Diarrea, sobre todo si es severa, persistente y/o sanguinolenta, durante o después del tratamiento con CEPLENE PLUS, puede ser sintomática de colitis pseudomembranosa debida a *Clostridium difficile*.

Si hay sospecha de colitis pseudomembranosa debe suspenderse inmediatamente la administración de CEPLENE PLUS, y los pacientes deben ser tratados con terapia antibiótica específica sin pérdida de tiempo (por ejemplo, vancomicina oral, metronidazol o teicoplanina oral). En esta situación clínica están contraindicados los productos que inhiben el peristaltismo.

En virtud de que levofloxacina se excreta sobre todo por los riñones, la dosis de CEPLENE PLUS deberá ajustarse en pacientes con insuficiencia renal (véase Dosis y vía de administración).

Aunque la fotosensibilidad es muy rara con levofloxacina, se recomienda que los pacientes no se expongan en forma innecesaria a la luz solar intensa o a rayos UV artificiales (lámparas solares, solarium), con el fin de prevenir fotosensibilización.

Como con otros antibióticos, el uso de levofloxacina, especialmente si es prolongado, puede resultar en sobrecrecimiento de microorganismos insensibles. Es indispensable la valoración continua de la condición del paciente. Si se presenta sobreinfección durante el tratamiento, deben tomarse las medidas apropiadas.

Pacientes con defectos latentes o actuales de la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden estar expuestos a reacciones hemolíticas cuando se tratan con antibacterianos quinolónicos, por lo que levofloxacina deberá emplearse con precaución.

Algunas reacciones adversas como vértigo, somnolencia o trastornos visuales pueden afectar la capacidad de concentración y de reacción del paciente, por lo que pueden representar un riesgo en situaciones donde estas habilidades son de especial importancia, como al conducir algún vehículo u operar maquinaria.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Estudios de reproducción en animales no suscitaron preocupación específica. Sin embargo, en ausencia de datos en humanos y debido al riesgo experimental de daño por fluorquinolonas al cartilago de crecimiento en organismos en desarrollo, CEPLENE PLUS no debe emplearse durante el embarazo ni la lactancia (véase Contraindicaciones y Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Sales de hierro, antiácidos a base de magnesio o aluminio: Medicamentos que contengan cationes di- o trivalentes como sales de hierro o antiácidos a base de magnesio o aluminio, no deben ingerirse dos horas antes o después de la administración de comprimidos de CEPLENE PLUS. No se observó interacción con carbonato de calcio.

Sucralfato: La biodisponibilidad de CEPLENE PLUS se reduce significativamente cuando se administra junto con sucralfato. Si el paciente debe recibir ambos fármacos, es mejor administrar el sucralfato dos horas después de la administración de los comprimidos de CEPLENE PLUS.

Teofilina, fenbufen o fármacos antiinflamatorios no esteroides similares: En un estudio clínico no se encontró interacción farmacocinética de levofloxacina con teofilina. Sin embargo, puede presentarse una reducción pronunciada del umbral de crisis convulsivas cuando se administran quinolonas al mismo tiempo que teofilina, antiinflamatorios no esteroides u otros agentes que disminuyen el umbral de las crisis. Las concentraciones de levofloxacina fueron aproximadamente 13% más altas en presencia de fenbufen que cuando se administra solo.

Probenecid y cimetidina: El probenecid y la cimetidina tienen un efecto estadísticamente significativo sobre la eliminación de la levofloxacina. La depuración renal de levofloxacina es reducida por cimetidina (24%) y probenecid (34%), ya que ambos fármacos son capaces de bloquear la secreción tubular renal de la levofloxacina. Sin embargo, a las dosis empleadas durante el estudio, es muy poco probable que las diferencias estadísticamente significativas en la cinética tengan relevancia clínica. Debe tenerse cuidado cuando se coadministra la levofloxacina con fármacos que afectan la secreción tubular renal como el probenecid y la cimetidina, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal.

Ciclosporina: La vida media de ciclosporina aumentó 33% cuando se administró en forma concomitante con levofloxacina. Debido a que este aumento es clínicamente irrelevante, no se requiere ajuste de la dosis de ciclosporina.

Antagonistas de la vitamina K: Se ha reportado sangrado y/o aumentos en las pruebas de coagulación (TP/INR), lo cual puede ser grave, en pacientes tratados con levofloxacina en combinación con antagonistas de la vitamina K (por ejemplo, warfarina). Por lo tanto, deben monitorearse las pruebas de coagulación en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K.

Alimentos: No hay una interacción clínicamente relevante con alimentos, por lo que no hace falta tomar en cuenta este factor en la administración de comprimidos de CEPLENE PLUS. (Véase Dosis y vía de administración, Farmacocinética y farmacodinamia).

Otros: La farmacocinética de la levofloxacina no fue afectada en forma clínicamente importante cuando se administró junto con carbonato de calcio, digoxina, glibenclamida, ranitidina o warfarina.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

CEPLENE PLUS puede inhibir el crecimiento de *Mycobacterium*

tuberculosis y, por lo tanto, puede ocasionar resultados falsos negativos en el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis.

Se ha reportado aumento en las pruebas de coagulación (TP/INR), lo cual puede ser grave, en pacientes tratados con levofloxacina en combinación con antagonistas de la vitamina K (por ejemplo, warfarina) (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

También puede presentarse aumento de enzimas hepáticas (ALAT/ASAT), bilirrubina y creatinina sérica.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

En estudios con animales, la levofloxacina no mostró efectos sobre la fertilidad o el comportamiento reproductivo. No es teratogénica, sin embargo, se observó retraso en la maduración de los fetos como resultado de la toxicidad materna.

Como con otras fluoroquinolonas, la levofloxacina produce ampollas y cavidades en el cartilago de animales, sobre todo en animales jóvenes. La levofloxacina no induce mutación genética en células bacterianas y de mamíferos, sin embargo, *in vitro* se observaron aberraciones cromosómicas en células de pulmón del hámster chino en ausencia de activación metabólica. En pruebas *in vivo* no mostró potencial genotóxico. Estudios en ratones después de la administración oral e intravenosa mostraron que la levofloxacina es fototóxica sólo a dosis muy elevadas.

En un ensayo de fotomutagenicidad, la levofloxacina no mostró potencial genotóxico y redujo el desarrollo de tumores en un estudio de fotocarcinogénesis. La levofloxacina no es carcinogénica.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

La siguiente información se basa en datos obtenidos de estudios clínicos realizados en 5244 pacientes tratados con levofloxacina, y en una amplia experiencia postmarketing. De acuerdo a recomendaciones de CIOMS, se empleó la siguiente frecuencia de aparición de efectos adversos.

Muy común	más del 10 %
Común	1-10 %
Poco común	0.1-1 %
Raro	0.01-0.1 %
Muy raro	menos del 0.01 %
Casos aislados	

Reacciones anafilácticas/anafilactoides, reacciones cutáneas:

Poco comunes: prurito, eritema.

Raros: urticaria, broncoespasmo/disnea.

Muy raros: angioedema, hipotensión, choque anafiláctico/anafilactoides, fotosensibilización.

Casos aislados: erupciones bulosas severa como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y eritema exudativo multiforme.

En ocasiones pueden presentarse reacciones mucocutáneas, anafilácticas/anafilactoides, aún después de la primera dosis.

Gastrointestinales, metabolismo:

Comunes: náuseas, diarrea.

Poco comunes: anorexia, vómito, dolor abdominal, dispepsia.

Raros: diarrea sanguinolenta, que en muy raros casos puede ser indicativa de enterocolitis, incluyendo colitis pseudomembranosa.

Muy raros: hipoglucemia, sobre todo en pacientes diabéticos.

Neurológicos/psiquiátricos:

Poco comunes: cefalea, vértigo, somnolencia, insomnio.

Raros: depresión, ansiedad, reacciones psicóticas (alucinaciones), parestesia, temblor, agitación, confusión, convulsiones.

Muy raros: hipoestesia, trastornos visuales y auditivos, trastornos del gusto y olfato.

Cardiovascular:

Raros: taquicardia, hipotensión.

Muy raros: choque (anafiláctico/anafilactoides).

Musculosquelético:

Raros: artralgia, mialgia, trastornos de tendones incluyendo tendinitis (por ejemplo, tendón de Aquiles).

Muy raros: ruptura de tendón (por ejemplo, de Aquiles), como con otras quinolonas, este efecto adverso puede presentarse dentro de las 48 horas posteriores a haber iniciado el tratamiento y puede ser bilateral; debilidad muscular, que puede ser de importancia especial en pacientes con miastenia gravis.

Casos aislados: rabdomiolisis.

Hígado, riñón:

Común: aumento de enzimas hepáticas (ALAT/ASAT).

Poco común: aumento de bilirrubina, aumento de creatinina sérica.

Muy raros: reacciones hepáticas como hepatitis; insuficiencia renal aguda (por ejemplo, debida a nefritis intersticial).

Sangre:

Poco comunes: eosinofilia, leucopenia.

Raros: neutropenia, trombocitopenia.

Muy raros: agranulocitosis.

Casos aislados: anemia hemolítica, pancitopenia.

Otros:

Comunes: dolor, enrojecimiento en el sitio de la perfusión y flebitis (aplica sólo en caso de perfusión).

Poco comunes: astenia, sobrecrecimiento micótico y proliferación de otros microorganismos resistentes.

Muy raros: neumonitis alérgica, fiebre.

Otros efectos indeseables que han sido relacionados con la administración de fluoroquinolonas:

Muy raros: síntomas extrapiramidales y otros trastornos de coordinación muscular. Vasculitis por hipersensibilidad. Crisis de porfiria en pacientes con porfiria.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

De acuerdo con estudios de toxicidad en animales, los signos más importantes que pueden esperarse después de sobredosis aguda de levofloxacina son síntomas del SNC como confusión, vértigo, trastornos de la conciencia y crisis convulsivas, así como reacciones gastrointestinales como náuseas y erosión de la mucosa.

En caso de sobredosis relevante debe considerarse el lavado gástrico, e implementarse tratamiento sintomático. Se pueden emplear antiácidos para proteger la mucosa gástrica. La hemodíálisis, incluyendo diálisis peritoneal y DPAC no son eficaces para eliminar la levofloxacina del organismo. No existe antídoto específico.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍARICARDO GUTIÉRREZ
TEL.: (011) 4962-6666 /2247
HOSPITAL A. POSADAS - TEL.: (011) 4654-6648 /4658-7777

PRESENTACIONES: Envases de 3, 5, 7, 10, 14, 28, y 50 Comprimidos recubiertos para la venta al público, y 100, 500 y 1000 Comprimidos recubiertos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 54.618

Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y, no puede repetirse sin una nueva receta.

CONSERVAR A TEMPERATURA NO MAYOR DE 30° C, EN LUGAR SECO, AL ABRIGO DE LA LUZ, Y EN SU ENVASE ORIGINAL.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Laboratorios DUNCAN S.A.
Tronador 543 (C1427CRK) - CABA
Elaborado en: Tronador 229/41/55 - (C1427CRE) - CABA
y/o Juan Agustín García 5420 - (C1407FXR) - CABA
y/o Galicia 2652 - (C1416DHR) - CABA
Directora Técnica: SILVIA SALLAGO - Farmacéutica

COD. P-8-122-24