

QUÍMICA DEL PRINCIPIO ACTIVO:

Levofloxacin (Hemihidrato) 750mg

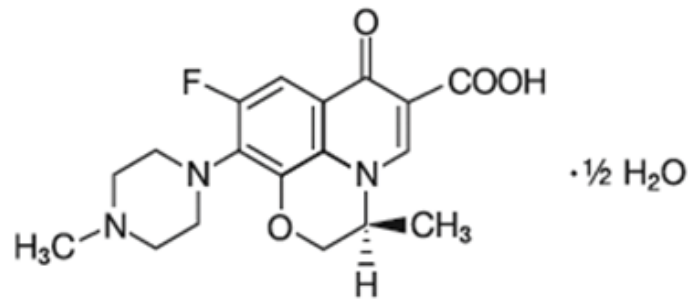
NOMBRE QUÍMICO: 8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-piperidinylidene)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine.

FÓRMULA: C₁₈H₂₀FN₃O₄ · ½H₂O PESO MOLECULAR: 370.38 [g/mol]

SINÓNIMOS: L-Ofloxacin
Levofloxacin

ASPECTO DE LA SUSTANCIA Polvo cristalino de color amarillo claro-blanco a amarillo-blanco

SOLUBILIDAD: En un pH 0.6 – 5.8, la solubilidad del levofloxacin es esencialmente constante (aprox. 100 mg/mL), en este rango de pH se considera de soluble a libremente soluble. Cerca de un pH 5.8 la solubilidad incrementa rápidamente. Cerca de un pH de 6.7 la solubilidad disminuye.



Descripción:

El levofloxacin es un fármaco antibacteriano sintético de amplio espectro. Químicamente el levofloxacin, una carboxiquinolona fluorinada, es el puro (-)-(S)- enantiómero del medicamento racémico ofloxacin. La fórmula empírica es C₁₈H₂₀FN₃O₄ · ½ H₂O y el peso molecular de 370.88. El levofloxacin es un polvo blanco-amarillo claro, amarillo-blanco cristal o cristalino. La molécula existe como un zwitterion en las condiciones de pH del intestino delgado.

La solubilidad del levofloxacin es esencialmente constante desde un pH de 0,6 a 5,8. Por encima de 5,8 la solubilidad se incrementa rápidamente hasta alcanzar su máximo a pH 6,7 siendo considerado libremente soluble en este rango. Por encima de 6,7 la solubilidad disminuye y alcanza un mínimo a un pH aproximado de 6,9.

El levofloxacin tiene el potencial de formar compuestos estables con muchos iones metálicos. Esta quelación potencial tiene el siguiente orden: Al+3>Cu+2>Zn+2>Mg+2>Ca+2

Farmacología clínica.

Farmacocinética:

Absorción:

El levofloxacin es rápidamente y casi completamente absorbido después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas pico son usualmente alcanzadas 1 a 2 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta del levofloxacin para las tabletas de 500 y 750 mg es cercana al 99 % demostrando la completa absorción oral.

Las condiciones del estado del equilibrio se alcanzan dentro de las primeras 48 horas después de la toma de levofloxacin 500 y 750 mg. La administración de levofloxacin con alimentos prolonga el

tiempo para alcanzar la concentración pico en aproximadamente 1 hora y disminuye la concentración pico en 14 %. El levofloxacin puede tomarse con o sin alimentos.

Distribución:

El volumen medio de distribución del levofloxacin varía entre los 74 y 112 L después de una única dosis de 500 o 750 mg lo cual indica la amplia distribución dentro de los tejidos del cuerpo destacándose entre ellos a los pulmones. Se une a las proteínas plasmáticas entre un 24 y 38 % y esta unión es independiente de la concentración del medicamento.

Metabolismo:

El levofloxacin es estable en plasma y orina y no se convierte metabólicamente a su enantiómero el D-ofloxacin. Se elimina fundamentalmente en la orina sin experimentar cambios (aproximadamente un 87 %).

Excreción:

Se excreta fundamentalmente por la orina sin experimentar cambios. La vida media de eliminación plasmática va de 6 a 8 horas. La secreción tubular proximal de levofloxacin ocurre en adición a la filtración glomerular.

Poblaciones especiales:

Paciente geriátrico: no es necesario reajustar la dosis de levofloxacin tomando en cuenta solo la edad.

Género y raza: No hay diferencias en cuanto a género o raza.

Insuficiencia renal: En pacientes con un aclaramiento de creatinina menor a 50 mL/min es necesario un ajuste de dosis para evitar la acumulación del medicamento. Ni la diálisis ni la hemodiálisis son efectivas en remover el levofloxacin.

Insuficiencia hepática: Hasta la fecha no se han visto afectaciones por la toma de levofloxacin.

Infección bacteriana: La farmacocinética del levofloxacin en pacientes con infecciones bacterianas adquiridas en la comunidad es comparable a aquella observada en personas sanas.

Microbiología

Mecanismo de acción:

El levofloxacin es el L-isómero del ofloxacin. El levofloxacin inhibe la topoisomerasa bacteriana IV y la ADN girasa, enzimas requeridas para la replicación del ADN, la transcripción, reparación y recombinación.

Resistencia al medicamento:

La resistencia a las fluoroquinolonas ocurre a través de mutaciones en regiones específicas de la ADN girasa o topoisomerasa IV.

Al ser diferentes en cuanto a estructura química y mecanismo de acción las fluoroquinolonas pueden actuar sobre bacterias resistentes a otros antibióticos.

Indicaciones:

Floximax® (Levofloxacin) está indicado para el tratamiento de pacientes de 18 años en adelante con las siguientes infecciones causadas por organismos susceptibles:

1-Neumonía nosocomial debida a *Staphylococcus aureus* (sensible a la meticilina), *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ó *Streptococcus pneumoniae*. En caso de sospechar *Pseudomonas aeruginosa* se debe combinar con un beta-lactámico anti pseudomónico.

2-Neumonía adquirida en la comunidad (en el tratamiento de 7 a 14 días) debida a *Staphylococcus aureus* (sensible a la meticilina), *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo cepas multirresistentes), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ó *Mycoplasma pneumoniae*.

3-Neumonía adquirida en la comunidad (en el tratamiento de 5 días) debida a *Streptococcus pneumoniae* (excluyendo cepas multirresistentes), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* ó *Chlamydia pneumoniae*.

4-Sinusitis bacteriana aguda debido a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ó *Moraxella catarrhalis*.

5-Exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica debido a *Staphylococcus aureus* (sensible a la meticilina), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* ó *Moraxella catarrhalis*.

6-Infecciones de la piel y estructuras de la piel complicadas debidas a *Staphylococcus aureus* (sensible a la meticilina), *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes* ó *Proteus mirabilis*.

7-Infecciones de la piel y estructuras de la piel no complicadas debidas a *Staphylococcus aureus* (sensible a la meticilina), ó *Streptococcus pyogenes*.

8-Prostatitis bacteriana crónica debida a *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* ó *Staphylococcus epidermidis* (sensible a meticilina).

9-Infecciones del tracto urinario complicadas (en el tratamiento de 5 días) causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o

Proteus mirabilis.

10-Infecciones del tracto urinario complicadas (en el tratamiento de 10 días) causadas por *to Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* o *Pseudomonas aeruginosa*.

11-Pielonefritis aguda causada por *Escherichia coli*.

12-Infecciones del tracto urinario no complicadas causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ó *Staphylococcus saprophyticus*.

13-Reducción de la incidencia o progresión de la enfermedad causada por la exposición a *Bacillus anthracis* por vía inhalada.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastorno de la fertilidad:

Los estudios en animales de laboratorio no hay mostrado propiedades carcinogénicas del levofloxacin como tampoco trastorno en la fertilidad. El significado clínico de los estudios mutagénicos no es conocido.

Contraindicaciones:

Floximax® (levofloxacin) está contraindicado en pacientes con sensibilidad conocida al levofloxacin o a otras quinolonas.

Advertencias:

Las fluoroquinolonas, como el levofloxacin, se han asociado con un riesgo de tendinitis y ruptura de tendón en pacientes de todas las edades. Este riesgo está todavía más incrementado en pacientes mayores de 60 años, en pacientes que toman corticosteroides y en pacientes con trasplante de pulmón, corazón o riñón. Descontinúe el uso de levofloxacin si aparece dolor o inflamación tendinosa.

Reacciones de tipo anafiláctica serias y ocasionalmente fatales así como reacciones en la piel pueden ocurrir después de la primera dosis.

Trastornos hematológicos (incluyendo agranulocitosis, trombocitopenia) y toxicidad renal pueden ocurrir después de múltiples dosis.

Se han reportado casos de severas y en ocasiones fatales reacciones de hepatotoxicidad. Descontinúe inmediatamente el levofloxacin si aparecen síntomas y signos de hepatitis.

Reacciones a nivel del Sistema Nervioso Central tales como convulsiones, ansiedad, confusión, depresión e insomnio pueden ocurrir después de la primera dosis. Use el levofloxacin con precaución en pacientes con patologías que puedan predisponer a la aparición de convulsiones o que bajen el umbral para la convulsión.

Se han reportado casos de neuropatía periférica. Descontinúe el uso de levofloxacin si aparecen síntomas de neuropatía periférica en aras de evitar la irreversibilidad.

Se han reportado casos donde han ocurrido prolongación del intervalo QT así como Torsades de Pointes. Evite el uso de levofloxacin en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT, en los que exista hipopotasemia y en aquellos que toman medicamentos que prolonguen dicho intervalo.

Como con otras fluoroquinolonas el levofloxacin puede provocar cambios en la glicemia del paciente así como síntomas de hiper e hipoglicemia, especialmente en pacientes diabéticos que están tomando hipoglicemiantes orales o usando insulina. Si una reacción de hipoglicemia ocurre descontinúe el tratamiento con levofloxacin y aplique inmediatamente la terapia indicada en estos casos.

Reacciones de moderada a severa intensidad de fotosensibilidad/fototoxicidad pueden ocurrir al usar fluoroquinolonas y el paciente exponerse al sol o a la luz UV. Se recomienda no exponerse excesivamente a estas fuentes de luz y descontinuar el tratamiento si ocurren estas reacciones.

Otros eventos serios y ocasionalmente fatales debidos a hipersensibilidad o a etiología incierta han sido reportados en pacientes que toman fluoroquinolonas y ocurren fundamentalmente después de múltiples dosis. Entre ellos están:

- fiebre, rash o reacciones dermatológicas severas (ej: síndrome Stevens-Johnson)
- vasculitis, artralgia, mialgia, enfermedad del suero.
- neumonitis alérgica.
- nefritis intersticial, insuficiencia o falla renal aguda.
- hepatitis, íctero, necrosis o falla hepática aguda.
- anemia (incluyendo aplásica y hemolítica), trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia y otros trastornos hematológicos).

El medicamento debe descontinuarse inmediatamente a la primera aparición de rash, íctero o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Se debe iniciar tratamiento de soporte.

Con casi todos los antibióticos se ha reportado colitis pseudomembranosa cuya intensidad puede ir de ligera hasta poner en riesgo la vida del paciente. En necesario considerar este diagnóstico ante la presencia de diarrea posterior a la administración de antibióticos.

Floximax® (levofloxacin) no está indicado en menores de 18 años. El uso de levofloxacin en menores de 18 años se ha relacionado a trastornos musculoesqueléticos entre ellos artralgia, artritis, tendinopatía y marcha anormal.

Precauciones:

El levofloxacin debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Una observación clínica cuidadosa y estudios de laboratorio apropiados deben ser realizados previo y durante la terapia ya que la eliminación del levofloxacin puede estar reducida. No es necesario ajuste de dosis para pacientes con aclaramiento de creatinina 50 mL/min.

En pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min el ajuste de la dosis es necesario para evitar la acumulación del levofloxacin. En la siguiente tabla se muestra como ajustar la dosis en base al aclaramiento de creatinina.

Dosis diaria con función renal normal	Aclaramiento de creatinina de 20 a 49 ml/min	Aclaramiento de creatinina de 10 a 19 ml/min	Hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria crónica
750 mg	750 mg cada 48 horas	750 mg dosis inicial, luego 500 mg cada 48 horas	750 mg dosis inicial, luego 500 mg cada 48 horas
500 mg	500 mg dosis inicial, luego 250 mg cada 24 horas	500 mg dosis inicial, luego 250 mg cada 48 horas	500 mg dosis inicial, luego 250 mg cada 48 horas
250 mg	No se necesita ajuste de dosis	250 mg cada 48 horas (excepto la infección de vías urinarias no complicada donde no se ajusta la dosis)	No existe información disponible sobre ajuste de dosis

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:

Categoría de embarazo: C. El levofloxacin solo se usará en el embarazo si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

Lactancia: Existe la posibilidad de que el levofloxacin esté presente en la leche materna. Se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o no iniciar el medicamento teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Reacciones secundarias y adversas:

Posibles reacciones adversas graves se encuentran en el acápite ADVERTENCIAS. Otras reacciones adversas con una frecuencia 1 % son:

Moniliasis, vaginitis, insomnio, cefalea, mareos, disnea, náuseas, diarrea, constipación, dolor abdominal, vómitos, dispepsia, rash, prurito y edema.

Interacciones medicamentosas y de otro género:

Los antiácidos que contienen magnesio, aluminio, el sucralfato, los cationes de metales como el hierro y los multivitamínicos con zinc interfieren con la absorción gastrointestinal del Floximax® (levofloxacin) lo cual provoca niveles sistémicos considerablemente inferiores a los deseados. Estos medicamentos deben tomarse al menos 2 horas antes o 2 horas después de la toma del Floximax® (levofloxacin).

Floximax® (levofloxacin) puede aumentar los efectos de la warfarina por lo que se recomienda monitorizar a estos pacientes.

Se deben monitorizar los niveles de glucosa en pacientes diabéticos bajo tratamiento con hipoglicemiantes orales o insulina.

La administración de Floximax® (levofloxacin) con un AINE puede incrementar el riesgo de convulsiones.

Se deben monitorizar los pacientes tratados con teofilina y Floximax® (levofloxacin) ante el riesgo del aumento de los niveles séricos de la teofilina y, por consiguiente, de sus efectos adversos incluyendo convulsiones.

No se necesitan ajustes de dosis cuando se administra Floximax® (levofloxacin) en pacientes que toman digoxina, tampoco en los que son tratados con ciclosporina, probenecid ó cimetidina.

El Floximax® (levofloxacin) puede producir falsos positivos de test de orina para opiáceos.

Dosis y vía de administración:

Floximax® se administra por vía oral.

Dosis en paciente con función renal normal:

Infección	Dosis diaria	Duración (días)
Neumonía nosocomial	750 mg	7 a 14
Neumonía adquirida en la comunidad (1)	500 mg	7 a 14
Neumonía adquirida en la comunidad (2)	750 mg	5
Sinusitis bacteriana aguda.	750 mg	5
	500 mg	10 a 14
Exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica.	500 mg	7
Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas.	750 mg	7 a 14
Infecciones de la piel y tejidos blandos no complicadas.	500 mg	7 a 10
Prostatitis bacteriana crónica.	500 mg	28
Infección del tracto urinario complicada o pielonefritis aguda. (3)	750 mg	5
Infección del tracto urinario complicada o pielonefritis aguda. (4)	250 mg	10
Infección del tracto urinario no complicada.	250 mg	3
Postexposición a ántrax inhalado.	500 mg	60

1 Ver indicación número 2.

2 Ver indicación número 3.

3 Ver indicaciones número 9 y 11.

4 Ver indicaciones número 10 y 11.

Presentación:

Floximax® tabletas recubiertas.

Estuche con 21 tabletas cada una de las cuales contiene 500 mg de levofloxacin.

Estuche con 5 tabletas cada una de las cuales contiene 750 mg de levofloxacin.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS: