

Tisural

Levofloxacin 240 mg / 2,4 ml

Solución para inhalar

Vía de administración inhalatoria oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada ampolla de ***TISURAL*** con 2,4 ml de solución para inhalar contiene: Levofloxacin 240 mg (como hemihidrato). Excipientes: cloruro de magnesio hexahidrato y agua calidad inyectable.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antibacteriano para uso sistémico. Fluoroquinolona.

Código ATC: J01MA12

INDICACIONES

TISURAL está indicado para el tratamiento de Infecciones Pulmonares crónicas causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes adultos con Fibrosis Quística (FQ).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de ***TISURAL*** es de 240 mg (una ampolla), administrados por inhalación, dos veces al día. ***TISURAL*** se debe emplear sólo una vez y empleando únicamente el sistema de inhalación de ***TISURAL***.

La terapia consiste en ciclos alternos de 28 días empleando ***TISURAL***, seguidos de 28 días sin tratamiento. La terapia cíclica se puede continuar tanto tiempo como el médico considere que el paciente está obteniendo un beneficio clínico. Las dosis se deben inhalar procurando separarlas en lo posible 12 horas. Si el paciente se saltea una dosis, debe ser administrada tan pronto como lo recuerde, siempre que se deje al menos un intervalo de 8 horas antes de inhalar la siguiente dosis. Los pacientes no deben inhalar el contenido de más de una ampolla para compensar la dosis omitida.

Si se produce un broncoespasmo sintomático agudo después de recibir ***TISURAL***, puede resultar beneficioso el uso de un broncodilatador inhalado de acción limitada administrado al menos de 15 minutos a 4 horas antes de las dosis subsiguientes.

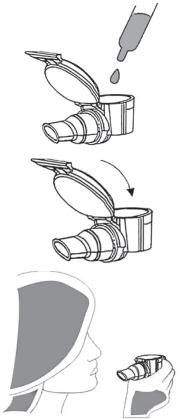
TISURAL es para un solo uso. Una vez abierta la ampolla, el contenido se debe utilizar inmediatamente. Cualquier producto que no se utilice debe ser desechado. En los pacientes que utilizan múltiples tratamientos inhalados, el orden recomendado de administración es el siguiente:

1. Broncodilatadores;
2. Dornasa alfa;
3. Técnicas de permeabilización de la vía aérea;
4. ***TISURAL***;
5. Esteroides inhalados.

TISURAL solo debe ser utilizado con el sistema de inhalación de ***TISURAL*** (que incluye un cabezal de aerosol y una unidad de control). Antes de usar ***TISURAL*** por primera vez se deben revisar las instrucciones de uso del fabricante del sistema de inhalación.

Instrucciones de uso del sistema de inhalación

1. Introduzca todo el contenido de una ampolla en el depósito para el medicamento del nebulizador.
2. Cierre el depósito del medicamento.
3. Siente al paciente en posición erguida y relajada.
4. Sujete el nebulizador nivelado. Encienda el nebulizador.
5. Al cabo de unos segundos una nube de aerosol empezará a fluir hasta la cámara de aerosol del nebulizador.
6. Pida al paciente que inhale y exhale a través de la boquilla hasta que el tratamiento haya acabado.
7. Desconectar, lavar y desinfectar el sistema de inhalación. Las instrucciones de uso del fabricante del sistema de inhalación tienen todos los detalles sobre la limpieza y desinfección.



No introduzca otros medicamentos en el nebulizador.

Una vez abierta la ampolla, el contenido se debe utilizar inmediatamente. Cualquier producto que no se utilice debe ser desechado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (edad ≥65 años)

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ***TISURAL*** en pacientes de edad avanzada con FQ.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (*clearance* de creatinina ≥ 20 ml/min, empleando la fórmula de *Cockcroft-Gault*). No se recomienda el uso de ***TISURAL*** en pacientes con insuficiencia renal grave (*clearance* de creatinina < 20 ml/min).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis.

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y la eficacia de ***TISURAL*** en niños menores de18 años. Si bien se cuenta con datos disponibles, no se recomienda su administración en esta población.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo, a otras quinolonas, o a alguno de los excipientes que componen ***TISURAL***
- Antecedentes de trastornos tendinosos relacionados con la administración de fluoroquinolonas.
- Epilepsia.
- Embarazo.
- Mujeres en período de lactancia.

ADVERTENCIAS

Reacciones de hipersensibilidad

Levofloxacin puede causar reacciones de hipersensibilidad graves, potencialmente mortales (incluyendo p. ej., angioedema y shock anafiláctico).

Reacciones ampollares graves

Se han notificado casos de reacciones cutáneas ampollares graves tales como síndrome de *Stevens-Johnson* o necrólisis epidérmica tóxica con la administración sistémica de Levofloxacin .

Prolongación del intervalo QT

Se debe tener precaución cuando se utilicen fluoroquinolonas, incluyendo Levofloxacin , en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT, tales como:

- Síndrome de QT largo congénito.
- Administración concomitante de principios activos que prolongan el intervalo QT (p. ej, antiarrítmicos de clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).
- Desequilibrio electrolítico no corregido (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia).
- Enfermedad cardíaca (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, bradicardia).

Los pacientes de edad avanzada y las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos prolongadores de QTc. Por consiguiente, en estas poblaciones se debe tener precaución cuando se utilicen fluoroquinolonas, incluyendo Levofloxacin .

Pacientes con predisposición a las convulsiones

Las quinolonas pueden disminuir el umbral convulsivo y pueden desencadenar convulsiones. Levofloxacin está contraindicado en pacientes con antecedentes de epilepsia y, al igual que otras quinolonas, se debe utilizar con suma precaución en pacientes predispuestos a las convulsiones o bajo tratamiento concomitante con principios activos que reducen el umbral convulsivo, como la teofilina.

Reacciones psicóticas

Se han notificado reacciones psicóticas en pacientes que recibieron quinolonas, incluido Levofloxacin . En casos muy raros estas han evolucionado a pensamientos suicidas y conducta autodestructiva, algunas veces después de tan solo una dosis de Levofloxacin . Se recomienda precaución cuando se utilice Levofloxacin en pacientes psicóticos o en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

Neuropatía periférica

Se han notificado casos de neuropatía sensitiva periférica y neuropatía motora sensitiva periférica en pacientes que recibieron fluoroquinolonas, incluyendo Levofloxacin , que pueden ser de inicio rápido. Si el paciente experimenta síntomas de neuropatía, se debe interrumpir Levofloxacin a fin de evitar el desarrollo de una afección irreversible.

Exacerbación de miastenia gravis

Las fluoroquinolonas, incluido Levofloxacin , poseen una actividad bloqueante neuromuscular que puede exacerbar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis. Se han asociado reacciones adversas graves posautorización, incluso muertes y necesidad de asistencia respiratoria, con el uso de fluoroquinolonas en pacientes con miastenia gravis. No se recomienda Levofloxacin en pacientes con antecedentes conocidos de miastenia gravis.

Tendinitis y rotura de tendones

Pueden aparecer tendinitis y rotura tendinosa, a veces bilaterales, en un plazo de 48 horas desde el inicio del tratamiento con Levofloxacin y se han notificado casos hasta varios meses después de interrumpir el tratamiento. El riesgo de tendinitis y rotura tendinosa es mayor en los pacientes de más de 60 años, en los pacientes que reciben dosis diarias de 1000 mg, y en los pacientes que utilizan corticosteroides. Durante los ensayos clínicos se notificó tendinitis como reacción adversa poco frecuente en pacientes con FQ que recibieron Levofloxacin .

Mioclonía

Se han notificado casos de mioclonía en pacientes que reciben levofloxacin . El riesgo de mioclonía aumenta en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal si la dosis de levofloxacin no se ajusta según el aclaramiento de creatinina. La administración de levofloxacin se debe interrumpir inmediatamente ante la primera aparición de mioclonía y se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Broncoespasmo

El broncoespasmo es una complicación asociada a los tratamientos inhalados, incluido ***TISURAL***. Si se produce un broncoespasmo sintomático agudo después de recibir el tratamiento, los pacientes se pueden beneficiar del uso de un broncodilatador inhalado de acción limitada administrado antes de las dosis subsiguientes.

Hemoptisis

El uso de medicamentos inhalados puede inducir tos. La administración de ***TISURAL*** a pacientes con hemoptisis clínicamente significativa solo se debe realizar si se considera que los beneficios del tratamiento superan los riesgos de inducir una hemorragia.

Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Los pacientes con defectos latentes o efectivos en la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden ser propensos a reacciones hemolíticas cuando son tratados con quinolonas. Por tanto, si es preciso utilizar Levofloxacin en estos pacientes, se debe vigilar una posible aparición de hemólisis.

Disglucemia

Al igual que con todas las quinolonas, se han notificado alteraciones de la glucemia, tanto de hipoglucemia como de hiperglicemia, que ocurrieron por lo general en pacientes diabéticos que recibían tratamiento concomitante con un hipoglucemiante oral (p. ej., glibenclamida) o insulina. En pacientes diabéticos se recomienda el control cuidadoso de la glucemia.

Enfermedades asociadas a Clostridium difficile

La diarrea, en especial si es grave, persistente y/o sanguinolenta, durante o después del tratamiento con Levofloxacin (incluso varias semanas después del tratamiento), puede ser un síntoma de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD). La EACD puede variar en gravedad, de moderada a potencialmente mortal, siendo la forma más grave la colitis pseudomembranosa.

Resistencia a Levofloxacin , a otros agentes antibacterianos y microorganismos relacionados con el tratamiento

El desarrollo de *P. aeruginosa* resistente a las fluoroquinolonas y la sobreinfección con microorganismos no sensibles a las fluoroquinolonas constituyen riesgos asociados con el uso de Levofloxacin . Si se produce una sobreinfección durante el tratamiento, se deben adoptar las medidas apropiadas.

Trastornos de la visión

Si se deteriora la visión o se experimenta cualquier efecto en los ojos, se debe consultar inmediatamente a un oftalmólogo.

Prevención de fotosensibilización

Se han notificado casos de fotosensibilización con Levofloxacin . Se recomienda que, a fin de evitar la fotosensibilización, los pacientes no se expongan sin necesidad a la luz solar intensa ni a los rayos UV artificiales (p. ej., lámpara ultravioleta, solárium) durante el tratamiento ni en las 48 horas siguientes a la interrupción del mismo.

Trastornos hepatobiliares

Se han notificado casos de necrosis hepática llegando incluso hasta la insuficiencia hepática mortal con la administración sistémica de Levofloxacin , principalmente en pacientes con enfermedades graves subyacentes (p. ej., sepsis). Se debe recomendar a los pacientes que interrumpan el tratamiento y consulten a su médico si aparecen signos y síntomas de enfermedad hepática, tales como anorexia, ictericia, coluria, prurito o abdomen doloroso a la palpación. Pancreatitis aguda

Trastornos de la sangre

Durante el tratamiento con levofloxacin se puede desarrollar insuficiencia de la médula ósea, incluyendo leucopenia, neutropenia, pancitopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, anemia aplásica o agranulocitosis. Si se sospecha de alguno de estos trastornos de la sangre, se debe monitorizar los recuentos sanguíneos. En caso de resultados anormales, se debe considerar la interrupción del tratamiento con levofloxacin .

Disecación aórtica y aneurisma y regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas

Los estudios epidemiológicos informan de un aumento del riesgo de aneurisma y disección aórtica, especialmente en pacientes de edad avanzada, y de regurgitación de válvulas mitral y aórtica después de la administración de fluoroquinolonas.

Se han notificado casos de disección aórtica o aneurisma, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas.

Por lo tanto, las fluoroquinolonas solo se deben usar después de una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo y después de considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares conocidos de enfermedad por aneurisma o enfermedades congénitas de las válvulas cardíacas, en pacientes diagnosticados con aneurisma aórtico y/o disección aórtica preexistentes o enfermedades de las válvulas cardíacas, o en presencia de otros factores de riesgo o afecciones que predispongan a:

- Tanto para el aneurisma y disección aórtica como para la regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (p. ej., trastomos del tejido conjuntivo como el *síndrome de Marfan* o de *Ehlers-Danlos*, el *síndrome de Turner*, *enfermedad de Behçet*, hipertensión y artritis reumatoide; o
- disección y aneurisma aórticos (p. ej., trastornos vasculares como la arteritis de Takayasu, la arteritis de células gigantes, la aterosclerosis conocida o el *síndrome de Sjögren*); o
- regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (p. ej., endocarditis infecciosa).

El riesgo de disección y aneurisma aórticos y su rotura también puede aumentar en pacientes tratados de forma concomitante con corticoesteroides sistémicos.

En caso de dolor abdominal, torácico o de espalda repentino, se indicará a los pacientes que consulten de inmediato a un médico en un servicio de urgencias.

Se debe recomendar a los pacientes que acudan inmediatamente a un médico en caso de disnea aguda, aparición reciente de palpitaciones cardíacas o aparición de edema abdominal o de las extremidades inferiores.

Reacciones adversas graves de duración prolongada, incapacitantes y potencialmente irreversibles

Se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves, incapacitantes, de duración prolongada (persistencia de meses o años), y potencialmente irreversibles, que afectaron a diferentes y, en ocasiones, múltiples sistemas corporales (musculoesquelético, nervioso, psiquiátrico y sensorial) en pacientes tratados con quinolonas y fluoroquinolonas, con independencia de su edad y de los factores de riesgo preexistentes. Ante los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave, se debe interrumpir de manera inmediata el tratamiento con levofloxacin y se indicará a los pacientes que contacten con su médico

PRECAUCIONES

Interferencia con las pruebas de laboratorio

En los pacientes tratados con Levofloxacin , la determinación de opiáceos en la orina puede arrojar resultados falsos positivos. Puede ser necesario confirmar los cribados positivos de opiáceos con métodos más específicos.

Levofloxacin puede inhibir el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* y, por tanto, puede producir resultados falsos negativos en el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre Levofloxacin

Levofloxacin se excreta principalmente inalterado en la orina y su metabolización es mínima. Por consiguiente, no cabe esperar interacciones con inhibidores o inductores de CYP.

Los estudios de farmacología clínica han mostrado que la farmacocinética de Levofloxacin no se veía afectada en un grado clínicamente relevante cuando se administraba Levofloxacin junto con los siguientes principios activos: carbonato de calcio, digoxina, glibenclamida y ranitidina.

Teofilina, fenbupeno o antiinflamatorios no esteroideos similares

En un ensayo clínico no se encontró ninguna interacción farmacocinética de Levofloxacin con teofilina. Sin embargo, puede tener lugar una disminución pronunciada del umbral convulsivo cerebral cuando se administran quinolonas simultáneamente con teofilina, antiinflamatorios no esteroideos u otras sustancias que disminuyen el umbral convulsivo. Las concentraciones de Levofloxacin fueron alrededor de un 13 % superiores en presencia de fenbupeno que cuando Levofloxacin se administraba solo.

Probenecid y cimetidina

El *clearance* renal de Levofloxacin se redujo mediante cimetidina (24 %) y probenecid (34 %). Esto se debe a que ambos principios activos son capaces de bloquear la secreción tubular renal de Levofloxacin . Sin embargo, a las dosis estudiadas en el ensayo, las diferencias en la cinética estadísticamente significativas es improbable que posean relevancia clínica. Se debe tener precaución cuando se administra Levofloxacin combinado con principios activos que influyen en la secreción tubular renal, como probenecid y cimetidina, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Efectos de Levofloxacin sobre otros medicamentos

Sustratos de CYP1A2

En un estudio de interacciones farmacocinéticas, Levofloxacin no afectó a la farmacocinética de teofilina (que es un sustrato de prueba para CYP1A2), lo que indicó que Levofloxacin no es un inhibidor del CYP1A2.

Sustratos de CYP2C9

Un ensayo *in vitro* mostró un potencial reducido de interacción entre Levofloxacin y los sustratos de CYP2C9.

Interacciones mediadas por los efectos sobre los transportadores

Los ensayos *in vitro* demostraron que la inhibición de los transportadores clave asociados con la disposición (distribución, metabolización y eliminación) del fármaco en el riñón (polipéptido transportador de aniones orgánicos-1B1 (OATP1B1), OATP1B3, el transportador de aniones orgánicos-1 (OAT1), OAT3 y el transportador de cationes orgánicos-2 (OCT2)) en las exposiciones posteriores a la inhalación de 240 mg de Levofloxacin dos veces al día, es baja.

Además, los datos clínicos no sugieren una interacción con sustratos de la glucoproteína P (gp-P) tales como la digoxina.

Ciclosporina

La semivida de la ciclosporina aumentó en un 33 % cuando se administraba de forma conjunta con Levofloxacin .

Antagonistas de la vitamina K

Se han notificado pruebas de coagulación [tiempo de protrombina (TP)/cociente internacional normalizado (RIN)] aumentadas y/o hemorragias, que pueden ser graves en pacientes tratados con Levofloxacin en combinación con un antagonista de la vitamina K (p. ej., warfarina). Por lo tanto, se deben vigilar las pruebas de coagulación en los pacientes tratados concomitantemente con antagonistas de la vitamina K.

Principios activos que prolongan el intervalo QT

Levofloxacin se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben principios activos que prolongan el intervalo QT (p. ej., antiarrítmicos de clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos o antipsicóticos).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos sobre el uso de Levofloxacin en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales con Levofloxacin no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Sin embargo, a falta de datos en seres humanos, y puesto que los resultados de los ensayos no clínicos sugieren un riesgo de daño en los cartilagos que soportan carga en el organismo en crecimiento, el uso de ***TISURAL*** está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No se dispone de información suficiente sobre la excreción de Levofloxacin en la leche materna humana; sin embargo, otras fluoroquinolonas se excretan en la leche materna.

A falta de datos en seres humanos, y puesto que los resultados de los ensayos no clínicos sugieren un riesgo de daño en los cartilagos que soportan carga en el organismo en crecimiento, el uso de ***TISURAL*** está contraindicado en las mujeres en período de lactancia.

Fertilidad

Levofloxacin no causó ninguna alteración en la fertilidad ni en la función reproductora en ratas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunas reacciones adversas (p. ej., fatiga, astenia, alteraciones visuales, mareos) pueden disminuir la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar. Se debe recomendar a los pacientes que experimenten dichos síntomas que no conduzcan ni utilicen máquinas.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad por dosis única, toxicidad a dosis repetidas, potencial cancerígeno, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Se ha demostrado que las fluoroquinolonas causan artropatía en las articulaciones que soportan carga en los animales inmaduros. Al igual que otras fluoroquinolonas, Levofloxacin mostró efectos sobre los cartilagos (desarrollo de vesículas y cavidades) en ratas y perros. Estos datos fueron más marcados en los animales jóvenes.

Levofloxacin no indujo mutaciones genéticas en células de bacterias o de mamíferos, pero causó aberraciones cromosómicas *in vitro* en células pulmonares de hámster chino. Estos efectos se pueden atribuir a la inhibición de la topoisomerasa II. Los ensayos *in vivo* (test del micronúcleo, test de intercambio de cromátidas hermanas, test de síntesis de ADN no programada y ensayo letal dominante) no mostraron ningún potencial genotóxico. Los estudios en ratones tras la administración oral e intravenosa mostraron que Levofloxacin tiene actividad fototóxica sólo a dosis muy elevadas.

Levofloxacin no mostró ningún potencial genotóxico en un ensayo de fotomutagenicidad. En un estudio de fotocarcinogénesis redujo el desarrollo de tumores.

Levofloxacin no afectó a la fertilidad ni a la capacidad reproductora en ratas y su único efecto sobre los fetos fue un retraso de su maduración como resultado de la toxicidad sobre las madres.

Los estudios no clínicos realizados con Levofloxacin utilizando la vía inhalatoria no mostraron riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica (respiratoria), de toxicidad por dosis única y toxicidad a dosis repetidas.

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de la dosis recomendada de Levofloxacin fue evaluada en 472 pacientes con FQ en dos ensayos controlados con placebo, doble ciego, de un ciclo, y en un ensayo de comparador activo con una extensión opcional no controlada.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron tos/tos productiva (54 %), disgeusia (30 %) y fatiga/astenia (25 %).

Las reacciones adversas con al menos una posibilidad razonable de relación causal con Levofloxacin se presentan según la Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA. Las reacciones adversas al medicamento se clasifican por frecuencia, apareciendo primero las reacciones más frecuentes.

Las categorías de frecuencia se definen empleando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1 000); muy raras (<1/10 000); y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Infección micótica vulvovaginal	Infección fúngica oral
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Anemia*, Neutropenia*
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Hipersensibilidad*
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>	Anorexia*		
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Insomnio*	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Disgeusia	Cefalea, Mareos*	Hiposmia*, Somnolencia*
<i>Trastornos oculares</i>			Alteración visual*
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>		Tinnitus*	Pérdida auditiva*
<i>Trastornos cardíacos</i>			Taquicardia*
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Tos/tos productiva, Disnea, Cambios en las secreciones bronquiales (volumen y viscosidad) *, Hemoptisis*	Disfonía	Broncoespasmo**, Hiperreactividad bronquial, Trastorno obstructivo de las vías respiratorias
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal*, Diarrea*, Constipación*	Arcadas, Dispepsia*, Flatulencia*
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Hepatitis*, Hiperbilirubinemia*
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Exantema	Urticaria*, Prurito
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Artralgia, Mialgia,	Tendinitis, Costocondritis, Rigidez articular
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Insuficiencia renal*
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Fatiga/astenia, Disminución de la tolerancia al ejercicio	Pirexia	
<i>Exploraciones complementarias</i>	Pérdida de peso**, Disminución del volumen espiratorio forzado*	Aumento de alanina aminotransferasa, Aumento de aspartato aminotransferasa, Disminución de las pruebas de función pulmonar*, Aumento y disminución de la glucemia*, Aumento de la creatinina en sangre*, Ruidos respiratorios anormales*	Pruebas de función hepática anormales, Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre*, Prolongación del QT en electrocardiograma*, Aumento del recuento de eosinófilos*, Disminución de recuento de plaquetas*

* Eventos adversos con relación incierta con Levofloxacin pero que se sabe que están asociadas con la administración sistémica de Levofloxacin y/o que están asociadas de forma plausible con Levofloxacin y que se notificaron en los ensayos clínicos con más frecuencia que con placebo.

** Para más detalles, ver el párrafo que aparece a continuación.

Reacciones adversas adicionales notificadas después de la administración sistémica de Levofloxacin

Las reacciones adversas con al menos una posibilidad razonable de relación causal con Levofloxacin se presentan según la Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA. Las reacciones adversas al medicamento se clasifican por frecuencia, apareciendo primero las reacciones más graves. Las categorías de frecuencia se definen empleando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1 000); muy raras (<1/10 000); y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).</

Sistema de Clasificación de Órganos	Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Insuficiencia de la médula ósea, incluyendo anemia aplásica, Pancitopenia*, Agranulocitosis*, Anemia hemolítica*
Trastornos del sistema inmunológico		Angioedema	Shock anafiláctico, Shock anafilactoide
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Coma hipoglucémico
Trastornos psiquiátricos	Estado de confusión, Nerviosismo	Reacciones psicóticas (p. ej., alucinaciones, paranoia) Agitación, Sueños anormales, Pesadillas	Trastornos psicóticos con conducta autodestructiva, incluidos ideación suicida e intento de suicidio, Manía
Trastornos del sistema nervioso	Tembor	Convulsión, Parestesia	Neuropatía sensitiva periférica, Neuropatía motora sensitiva periférica, Discinesia, Alteración extrapiramidal, Síncope, Hipertensión intracraneal benigna, Mioclonía .
Trastornos oculares			Pérdida de visión transitoria
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo		
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	Taquicardia ventricular, Arritmia ventricular y <i>Torsade de Pointes</i>
Trastornos vasculares		Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Neumonitis alérgica
Trastornos hepatobiliares			Ictericia y daño hepático grave, incluyendo casos de insuficiencia hepática aguda mortal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis		Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de <i>Stevens-Johnson</i> , Eritema multiforme, Reacción de fotosensibilidad, Vasculitis leucocitoclástica, Estomatitis, Hiperpigmentación de la piel
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo		Debilidad muscular	Rabdomiólisis, Rotura tendinosa, Rotura de ligamentos, Rotura muscular, Artritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Dolor (incluyendo dolor de espalda, torácico y de las extremidades)

*Para más detalles, ver el párrafo que aparece a continuación.

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Si se produce una broncoconstricción sintomática aguda después de recibir Levofloxacin, los pacientes se pueden beneficiar del uso de un broncodilatador inhalado de acción limitada administrado antes de las dosis subsiguientes.

La pérdida de peso se notificó como evento adverso en los ensayos clínicos, sin embargo, se pensó que estaba fundamentalmente relacionada con la enfermedad más que con el fármaco.

Se han notificado reacciones adversas hematológicas graves, tales como pancitopenia, agranulocitosis y anemia hemolítica después de la administración sistémica de Levofloxacin. Su frecuencia no se pudo estimar a partir de los datos disponibles.

Población pediátrica

En los ensayos clínicos, 51 adolescentes con FQ (≥12 a <18 años) recibieron Levofloxacin 240 mg dos veces al día y 6 adolescentes con FQ recibieron Levofloxacin 120 mg (n=3) o 240 mg (n=3) una vez al día. Además, 14 niños con FQ (≥6 a <12 años) y 13 adolescentes con FQ (≥12 a <17 años) recibieron Levofloxacin 180 mg o 240 mg una vez al día durante 14 días. Según estos datos limitados, no parece haber ninguna diferencia clínicamente significativa en el perfil de seguridad de Levofloxacin en estos subgrupos de la población pediátrica en comparación con los adultos. Sin embargo, en los ensayos clínicos con Levofloxacin se han observado dos casos de artralgia en niños y faltan los datos de seguridad a largo plazo, especialmente considerando los efectos sobre los cartílagos observados en animales.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Levofloxacin es el isómero Levo (L) de la ofloxacin, un agente antibacteriano del grupo de las fluoroquinolonas. El mecanismo de acción involucra la inhibición de la ADN girasa (topoisomerasa II con acción bactericida), enzima necesaria para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN. El isómero L produce más uniones de hidrógeno siendo los complejos con la ADN girasa más estables. Microbiológicamente, esto significa una actividad antibacteriana 25 a 40 veces superior del isómero L, levofloxacin, en comparación con el isómero Dextro (D). Las quinolonas inhiben rápida y específicamente la síntesis del ADN bacteriano.

Relación entre farmacocinética y farmacodinámica

Los parámetros asociados con los efectos antibacterianos de Levofloxacin son las razones C_{max}/MIC y AUC/MIC (C_{max}=concentración máxima en el lugar de la inyección, AUC=área bajo la curva y MIC=concentración mínima inhibitoria).

Resistencia

La resistencia a Levofloxacin se adquiere casi siempre a través de un proceso gradual de mutaciones en posiciones diana en la ADN girasa y topoisomerasa IV bacterianas. La disminución de la sensibilidad a Levofloxacin también se puede deber a la adquisición de plásmidos que codifican proteínas que protegen estos objetivos de la inhibición. La menor permeabilidad bacteriana (común en *P. aeruginosa*) y los mecanismos de flujo también pueden contribuir o contribuir a la resistencia. Se ha observado resistencia cruzada entre Levofloxacin y otras fluoroquinolonas.

Puntos de corte

Los puntos de corte establecidos para la administración sistémica (oral o intravenosa) de Levofloxacin no se aplican a la administración por inhalación.

Eficacia clínica

La eficacia clínica se ha demostrado mediante dos ensayos controlados con placebo y un ensayo de comparador activo en 448 pacientes asignados aleatoriamente para recibir Levofloxacin 240 mg dos veces al día. Se llevaron a cabo dos ensayos clínicos controlados con placebo, doble ciego, de un ciclo (ensayos 1 y 2) en pacientes con FQ infectados de forma crónica con *P. aeruginosa*. Se incorporaron pacientes adultos y adolescentes (≥12 a <18 años y peso ≥30 kg) que tenían un porcentaje del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF₁) previsto entre 25 % y 85 %. Todos los pacientes habían recibido además como mínimo 3 ciclos de tratamiento antibiótico inhalado contra pseudomonas en los 12 meses (ensayo 1) o 18 meses (ensayo 2) anteriores a su incorporación al ensayo, pero ninguna en los 28 días inmediatamente previos. Además de recibir el fármaco del estudio, los pacientes seguían recibiendo el tratamiento de referencia para la infección pulmonar crónica. En total, 259 pacientes fueron asignados aleatoriamente a Levofloxacin 240 mg dos veces al día durante 28 días (≥18 años, n=226; ≥12 a <18 años, n=33), y 147 fueron aleatorizados a placebo (≥18 años, n=127; ≥12 a <18 años, n=20). Estos dos ensayos controlados con placebo demostraron que 28 días de tratamiento con Levofloxacin 240 mg dos veces al día tenían como resultado una mejora significativa en el cambio relativo con respecto al valor basal en el porcentaje del VEF₁ previsto en comparación con el placebo (ver Tabla 1).

Tabla 1. Cambio relativo en el porcentaje del VEF₁ previsto desde el inicio hasta el día 28 en los ensayos de eficacia controlada con placebo y seguridad de Levofloxacin en pacientes con FQ

Porcentaje del VEF ₁ previsto	Ensayos de apoyo			
	Ensayo 2 (ITT)		Ensayo 1 (ITT) ^a	
	Placebo	Levofloxacin 240 mg dos veces al día	Placebo	Levofloxacin 240 mg dos veces al día
	n=110	n=220	n=37	n=39
≥ 12 a < 18 años, n (%)	16 (14,5)	30 (13,6)	4 (10,8)	3 (7,7)
≥ 18 años, n (%)	94 (85,5)	190 (86,4)	33 (89,2)	36 (92,3)
Media basal (DE)	56,32 (15,906)	56,53 (15,748)	52,4 (13,42)	48,8 (15,15)
Cambio relativo desde el inicio hasta el día 28. Media de mínimos cuadrados (EE)	1,24 (1,041)	3,66 (0,866)	-3,46 (2,828)	6,11 (2,929)
Diferencia de tratamiento en el día 28 (IC95%) ^b	2,42 (0,53- 4,31); p=0,012 ^c		9,57 (3,39- 15,75); p=0,0026 ^c	

IC=intervalo de confianza; VEF₁= volumen espiratorio forzado en 1 segundo; ITT=intención de tratar (todos los pacientes aleatorizados); p= valor p; DE= desviación estándar; EE= error estándar; ANCOVA=análisis de covarianza.

^aANCOVA con condiciones del tratamiento, región, edad (16 a 18 años, >18 años), porcentaje del VEF₁ previsto como cuartiles. (Nota: en el ensayo 1, 38 pacientes adicionales fueron aleatorizados a Levofloxacin 120 mg una vez al día (≥18 años, n=35; ≥16 a <18 años, n=3) y otros 37 pacientes adicionales fueron aleatorizados a Levofloxacin 240 mg una vez al día (≥18 años, n=34; ≥16 a <18 años, n=3)).

^b Diferencia en la media de mínimos cuadrados para Levofloxacin menos placebo.

^c Analizado utilizando un alfa de 0,05.

El ensayo 3 (fase principal) fue un ensayo aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, con control activo, de no inferioridad para comparar Levofloxacin de Tobramicina solución para inhalar (TSI) durante 3 ciclos de tratamiento. Cada ciclo incluía 28 días de tratamiento con Levofloxacin 240 mg dos veces al día o TSI 300 mg dos veces al día, seguidos de 28 días sin antibióticos inhalados. Se incorporaron pacientes adultos y adolescentes (≥12 a <18 años y peso ≥30 kg) que tenían un porcentaje del VEF₁ previsto de entre el 25 % y el 85 %. Todos los pacientes habían recibido además como mínimo 3 tandas de TSI en los 12 meses anteriores a su incorporación al ensayo, pero ninguna en los 28 días inmediatamente anteriores a su incorporación al ensayo. Además de recibir el fármaco del estudio, los pacientes seguían recibiendo el tratamiento de referencia para la infección pulmonar crónica. En total, 189 pacientes fueron aleatorizados a Levofloxacin 240 mg dos veces al día (≥18 años, n=170; ≥12 a <18 años, n=19) y 93 fueron aleatorizados a TSI (≥18 años, n=84; ≥12 a <18 años, n=9). Los resultados obtenidos para las variables principales y secundarias fundamentales se recogen en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados para las variables principal y secundarias fundamentales en el ensayo de eficacia y seguridad con control activo de Levofloxacin en pacientes con FQ

Parámetro	Ensayo pivotal: ensayo 3 (fase principal; ITT)		
	TSI 300 mg dos veces al día n=93	Levofloxacin 240 mg dos veces al día n=189	Diferencia entre tratamientos ^a
≥ 12 a < 18 años, n (%)	9 (9,7)	19 (10,1)*	
≥ 18 años, n (%)	84 (90,3)	170 (89,9)	
Porcentaje del VEF ₁ previsto Mediabasal (DE)	53,20 (15,700)	54,78 (17,022)	
Variable principal:			
Cambio relativo en el VEF ₁ Desde el inicio hasta el día 28 del 1º ciclo	n=93 0,38 (1,262) ^b	n=189 2,24 (1,019) ^b	Media de mínimos cuadrados (IC 95 %): 1,86 (-0,66 a 4,39) ^c

Variables secundarias:			
Cambio relativo en el VEF ₁ desde el inicio hasta el día 28 del 2º ciclo	n=84 -0,62(1,352) ^b	n=170 2,35 (1,025) ^b	Media de mínimos cuadrados (IC 95 %): 2,96 (-0,03 a 5,95)
Cambio relativo en el VEF ₁ desde el inicio hasta el día 28 del 3º ciclo	n=83 -0,09(1,385) ^b	n=166 1,98 (1,049) ^b	Media de mínimos cuadrados (IC 95 %): 2,07 (-1,01 a 5,15)
Cuestionario Revisado de Fibrosis Quística ámbito respiratorio - (CFQ-R) Cambio desde el inicio hasta el día 28 del 1º ciclo	n=91 -1,31 (1,576) ^b	n=186 1,88 (1,278) ^b	Media de mínimos cuadrados (IC 95 %): 3,19 (0,05- 6,32) p=0,046 ^a
Mediana de tiempo hasta la administración de antibióticos contra pseudomonas	n=93 110 días	n=189 141 días	Razón de riesgos (IC 95 %): ^c 0,73 (0,53- 1,01) p=0,040 ^a
Mediana de tiempo hasta la exacerbación pulmonar	n=93 90,5 días	n=189 131 días	Razón de riesgos (IC 95 %): ^c 0,78 (0,57, 1,07) p=0,154 ^a

IC=intervalo de confianza; VEF₁=volumen espiratorio forzado en 1 segundo; ITT=intención de tratar (todos los pacientes aleatorizados); p=valor p; DE= desviación estándar; EE= error estándar; TSI=tobramicina solución para inhalar.

* Nota: un adolescente aleatorizado a Levofloxacin 240 mg dos veces al día no recibió el fármaco del estudio.

^a Diferencia de tratamiento para Levofloxacin menos TSI, o razón de riesgos para Levofloxacin /TSI.

^b Media de mínimos cuadrados (EE).

^c Se analizó la no inferioridad utilizando un margen fijo de no inferioridad preespecificado del 4 % en el día 28 del 1º ciclo.

^a Las estimaciones fueron obtenidas a partir de un modelo de regresión de Cox de riesgos proporcionales.

^a Valor de p determinado utilizando una prueba de rango logarítmico.

Los pacientes que completaron el ensayo 3 (fase principal) podían continuar en una fase de extensión opcional durante 3 ciclos adicionales (28 días de tratamiento con Levofloxacin 240 mg dos veces al día seguidos de 28 días sin tratamiento). Un total de 88 pacientes recibieron al menos 1 dosis de Levofloxacin en el ensayo 3 (fase de extensión), 32 de ellos habían recibido TSI y 56 de ellos habían recibido Levofloxacin en la fase principal. Durante la fase de extensión el cambio en la media de mínimos cuadrados para el porcentaje del VEF₁ previsto fue de entre el 4,83 % y el 1,46 % a lo largo de los 3 ciclos de tratamiento adicionales. Para el subgrupo de pacientes que recibió TSI durante la fase principal y que pasó a Levofloxacin en la fase de extensión, la mejora en el porcentaje del VEF₁ predicho fue más marcada con Levofloxacin que con TSI (el cambio en la media de mínimos cuadrados para el porcentaje del VEF₁ previsto en el grupo de TSI fue de entre el 0,97 % y el 3,60 % en los ciclos 1 a 3 y de entre el 4 % y el 6,91 % en los ciclos 4 a 6 de Levofloxacin). Para el subgrupo de pacientes que recibió Levofloxacin a lo largo de las fases principal y de extensión (ciclos 1 a 6), el cambio en la media de mínimos cuadrados para el porcentaje del VEF₁ previsto fue de entre el 3,6 % al 4,6 % excepto en el ciclo 6, donde estuvo muy próximo al valor inicial (-0,15 %). La proporción de pacientes que recibió Levofloxacin a lo largo de las fases principal y de extensión del ensayo 3 (con una MIC de Levofloxacin más alta en aislados de *P. aeruginosa* de más de 1 µg/ml) fue similar al final del tratamiento durante el 1º y 3º ciclo en la fase principal (76,6 % a 83,3 %) y al final del tratamiento del 4º al 6º ciclo en la fase de extensión (77,8 % a 87,5 %).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

En los ensayos 1, 2 y 3 el cambio relativo en el porcentaje del VEF₁ previsto desde el inicio al final del 1º ciclo de tratamiento fue de magnitud similar en los 51 adolescentes con FQ (≥12 a <18 años y peso ≥30 kg) que recibieron Levofloxacin 240 mg dos veces al día y en adultos. La eficacia no fue evaluada en los 14 niños con FQ (≥6 a <12 años) ni en los 13 adolescentes con FQ (≥12 a <17 años) que participaron en el ensayo 4.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

La C_{max} de Levofloxacin después de la administración por inhalación se alcanzó al cabo de 0,5-1 horas aproximadamente después de la dosis.

La administración de dosis múltiples de Levofloxacin 240 mg dos veces al día por inhalación da lugar a una exposición sistémica a Levofloxacin aproximadamente un 50 % inferior a la observada tras la administración sistémica de dosis comparables (ver Tabla 3). Sin embargo, existe variabilidad en las exposiciones sistémicas observadas, lo que significa que las concentraciones séricas de Levofloxacin tras la inhalación de Levofloxacin se pueden encontrar en ocasiones dentro del intervalo de las concentraciones observadas después de la administración sistémica de dosis comparables.

Tabla 3. Comparación de los parámetros farmacocinéticos medios (DE) de dosis múltiples de Levofloxacin después de la administración de Levofloxacin por inhalación a pacientes con FQ y después de la administración oral e intravenosa de Levofloxacin a voluntarios adultos sanos

Parámetro farmacocinético	Levofloxacin inhalatoria	Levofloxacin sistémica	
	240 mg inhalación Dos veces al día	500 mg oral una vez al día*	500 mg i.v. una vez al día*
C _{max} (µg/ml)	2,4 (1,0)	5,7 (1,4)	6,4 (0,8)
AUC ₍₀₋₂₄₎ (µg*h/ml)	20,9 (12,5)	47,5 (6,7)	54,6 (11,1)

i.v.=intravenoso;

*Valor previsto del análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con FQ.

Se observaron unas concentraciones altas de Levofloxacin en el esputo tras la dosificación de Levofloxacin 240 mg dos veces al día en pacientes con FQ. Las concentraciones medias en esputo tras la dosis fueron de aproximadamente 500-1900 µg/ml y fueron aproximadamente de 400 a 1700 veces superiores a las observadas en suero.

Distribución

Aproximadamente el 30-40 % de Levofloxacin se une a las proteínas séricas. El volumen aparente medio de distribución de Levofloxacin en suero es de aproximadamente 250l tras la inhalación de Levofloxacin 240 mg dos veces al día.

Biotransformación

Levofloxacin se metaboliza en muy escasa medida, siendo sus metabolitos el desmetil-Levofloxacin y el N-óxido de Levofloxacin. Estos metabolitos suponen menos del 5 % de la dosis después de la administración sistémica y son eliminados por la orina. Levofloxacin es esterequímicamente estable y no sufre inversión quiral.

Eliminación

Levofloxacin se absorbe sistémicamente después de la inhalación de Levofloxacin y se elimina de forma semejante a como se elimina Levofloxacin tras la administración sistémica. Después de la administración oral e intravenosa, Levofloxacin se elimina del plasma de forma relativamente lenta (t_{1/2} 6 a 8 horas). La semivida de Levofloxacin después de la inhalación de Levofloxacin es de 5 a 7 horas aproximadamente. La eliminación tiene lugar fundamentalmente por vía renal (>85 % de la dosis después de la administración oral o intravenosa). La media aparente del *clearance* corporal total del Levofloxacin tras la administración sistémica de una dosis única de 500 mg fue 175 +/- 29,2 µl/min. El *clearance* aparente (Cl/F) del Levofloxacin después de la inhalación de Levofloxacin 240 mg dos veces al día es de 31,8 +/- 22,4 l/hora.

Linealidad

Tras la administración sistémica, Levofloxacin se rige por una farmacocinética lineal en un rango de 50 a 1000 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de Levofloxacin en niños menores de 18 años no han sido establecidas.

La farmacocinética de Levofloxacin tras la inhalación de Levofloxacin 240 mg dos veces al día fue estudiada en pacientes pediátricos con FQ de 12 y más años y con un peso ≥30 kg. Un modelo de farmacocinética poblacional basado en muestreo disperso determinó que las concentraciones séricas de Levofloxacin fueron comparables entre los pacientes pediátricos y adultos después de 28 días de tratamiento. En el ensayo 2 se observaron concentraciones en esputo más elevadas en adultos en comparación con los pacientes pediátricos; en el ensayo 3 se observaron concentraciones similares en esputo en pacientes adultos y pediátricos. Además, en el ensayo 4 se evaluó la farmacocinética de las dosis en función del peso de Levofloxacin administrado por inhalación una vez al día durante 14 días en pacientes pediátricos con FQ (≥6 a <12 años, n=14 y ≥12 a <17 años, n=13). Los pacientes de 22 a 30 kg de peso recibieron 180 mg de Levofloxacin/día y los pacientes de más de 30 kg de peso recibieron 240 mg de Levofloxacin/día. La pauta posológica basada en el peso corporal dio como resultado una exposición farmacocinética en suero y esputo consistente a lo largo del intervalo de edad (7 a 16 años) y de peso (22 a 61 kg) observada en el ensayo. Las exposiciones farmacocinéticas en suero fueron similares en los niños que recibieron la pauta basada en el peso y en los adultos que recibieron Levofloxacin 240 mg una vez al día. La exposición farmacocinética en el esputo en los niños de 7 a 16 años fue aproximadamente una tercera parte de la exposición en adultos.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

La farmacocinética de Levofloxacin administrada por inhalación no ha sido estudiada en los pacientes de edad avanzada. Después de la administración sistémica, no hubo diferencias significativas en la farmacocinética de Levofloxacin entre los sujetos jóvenes y de edad avanzada, excepto aquellas asociadas con el descenso relacionado con la edad en el *clearance* de creatinina.

Sexo

Los resultados de los análisis de farmacocinética poblacional no mostraron diferencias en la exposición sistémica a Levofloxacin debidas al sexo después de la administración de Levofloxacin.

Raza

No se han estudiado los efectos de la raza sobre la farmacocinética de Levofloxacin administrada por inhalación. Se examinó el efecto de la raza sobre la farmacocinética de Levofloxacin después de la administración sistémica mediante un análisis de covariables llevado a cabo con los datos de 72 sujetos: 48 blancos y 24 de otras razas. El *clearance* corporal total aparente y el volumen aparente de distribución no se vieron afectados por la raza de los sujetos.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han estudiado los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de Levofloxacin administrado por inhalación. Sin embargo, no se utilizaron ajustes de la dosis en los ensayos clínicos de Levofloxacin que permitieran la inclusión de pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (*clearance* de creatinina estimado ≥20 ml/min con la fórmula de *Cockcroft-Gault* en pacientes adultos y ≥20 ml/min/1,73 m² utilizando la fórmula de Schwartz actualizada (*bedside*) en pacientes <18 años). Los ensayos con administración sistémica de Levofloxacin demuestran que la farmacocinética de Levofloxacin se ve afectada por la insuficiencia renal; al disminuir la función renal (*clearance* de creatinina estimado <50 ml/min), disminuye la eliminación y el *clearance* renal, y aumenta la semivida de eliminación.

Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de Levofloxacin en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No obstante, no se recomienda el uso de Levofloxacin en pacientes con insuficiencia renal grave (*clearance* de creatinina <20 ml/min).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado ensayos de farmacocinética con Levofloxacin en pacientes con insuficiencia hepática. Debido al grado limitado de metabolización de Levofloxacin en el hígado, no cabe esperar que la farmacocinética de Levofloxacin se vea afectada por la insuficiencia hepática.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis, se debe instaurar un tratamiento sintomático. Se debe vigilar al paciente y mantener una hidratación adecuada. Se debe realizar un control ECG debido a la posibilidad de prolongación del intervalo QT. La hemodiálisis, incluyendo la diálisis peritoneal y la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), no son eficaces para eliminar Levofloxacin del organismo.

En la experiencia poscomercialización, se han observado efectos sobre el SNC, incluyendo estado de confusión, convulsiones, **mioclonía**, alucinaciones y temblores.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN

TSISURAL/ LEVOFLOXACINA 240 mg/2,4 ml: Envase conteniendo 56 ampollas monodosis en sobres de aluminio (14 sobres con 4 ampollas cada uno) o envase conteniendo 56 ampollas monodosis en sobres de aluminio (14 sobres con 4 ampollas cada uno) + Nebulizador Ultrasónico (Mesh) - Sistema de inhalación para **TSISURAL**.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25 °C. Proteger de la luz.

TSISURAL se debe emplear sólo una vez y empleando únicamente el sistema de inhalación de **TSISURAL**.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.444

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: LABORATORIOS VALMAX S.A., Sub Oficial Perdomo N° 1619, Ituzaingó, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

Titular y acondicionador: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Paraguay: Representado por: KHAIRI S.A., Avda. Aviadores del Chaco 2050 c/ Dr. Vasconcellos, Asunción, Paraguay. En caso de sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o al Centro Nacional de Toxicología sito en Av. Gral. Santos y Teodoro Mongelos, Asunción, Paraguay. Tel.: 220 418. Farm. Mirtha Torres. R.P. N° 3057.

Costa Rica / El Salvador / Guatemala / Panamá / Rep. Dominicana / Paraguay: Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C. Venta bajo receta médica.

Fecha de última revisión: Octubre 2024