

Tamiram®

Levofloxacin 750mg

Antibiótico

Vía oral

FORMAS FARMACÉUTICAS Y PRESENTACIONES:

Presentaciones

Tamiram® 750 – Estuche conteniendo 5 comprimidos recubiertos.

Para Paraguay:

Tamiram® 750 - Estuches conteniendo 3, 5 y 7 comprimidos recubiertos.

Composición

Cada comprimido recubierto de Tamiram® 750 contiene:

Levofloxacin (bajo forma de hemidrato) 750 mg, excipientes c.s.

Excipientes: lactosa, povidona, almidón glicolato de sodio, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio, talco, estearilfumarato de sodio, copolímero de alcohol polivinílico y polietilenglicol, copovidona, dióxido de titanio, silicato de aluminio, laurilsulfato de sodio, óxido ferroso rojo y óxido ferroso amarillo.

INFORMACIÓN TÉCNICA PARA LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

Indicaciones de la levofloxacin

- Neumonía nosocomial.
- Neumonía adquirida en la comunidad.
- Sinusitis aguda bacteriana.
- Exacerbación aguda bacteriana de bronquitis crónica.
- Infecciones complicadas de la piel y sus estructuras.
- Infecciones no complicadas de la piel y sus estructuras.
- Prostatitis crónica bacteriana.
- Infecciones complicadas de la vía urinaria.
- Pielonefritis aguda.
- Infecciones no complicadas de la vía urinaria.
- Anthrax por inhalación (post exposición).

Características farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Tamiram® 750 (levofloxacin) es un agente antibacteriano quinolónico sintético de amplio espectro. El mecanismo de acción de levofloxacin y de otros antibacterianos quinolónicos envuelve la inhibición de la ADN-girasa (topoisomerasa bacteriana II), una enzima necesaria para la replicación, transcripción, restauración y recombinación del ADN. Los derivados quinolónicos inhiben rápida y específicamente la síntesis del ADN bacteriano.

La levofloxacin presenta actividad in vitro contra un amplio espectro de bacterias aeróbicas y anaeróbicas gram-positivas y gram-negativas.

Actividad in vitro e in vivo

Microorganismos aerobios Gram-Positivos:

Enterococcus faecalis; Staphylococcus aureus; Staphylococcus epidermidis; Staphylococcus saprophyticus; Streptococcus pneumoniae; Streptococcus pyogenes.

Microorganismos aerobios Gram-Negativos:

Enterobacter cloacae; Escherichia coli; Haemophilus influenzae; Haemophilus parainfluenzae; Klebsiella pneumoniae; Legionella pneumophila; Moraxella catarrhalis; Proteus mirabilis; Pseudomonas aeruginosa*; Serratia marcescens.

*Al igual que con otros medicamentos de esta clase, algunas cepas de Pseudomonas aeruginosa pueden desarrollar resistencia con bastante rapidez durante el tratamiento con levofloxacina.

Otros microorganismos:

Chlamydia pneumoniae; Mycoplasma pneumoniae

La levofloxacina es activa contra las cepas productoras de beta-lactamasas de los microorganismos listados anteriormente. La levofloxacina no es activa contra el Treponema pallidum.

Aunque se haya observado resistencia cruzada entre levofloxacina y otras fluoroquinolonas, algunos microorganismos resistentes a otras quinolonas, como el ofloxacino, pueden ser sensibles a la levofloxacina.

Propiedades farmacocinéticas

La levofloxacina es rápida y casi completamente absorbida después de la administración oral. El pico de concentración plasmática se obtiene de una a dos horas después de la ingestión. La biodisponibilidad absoluta de una dosis oral de 500 mg de levofloxacina es de aproximadamente un 99%. La ingestión de alimentos no altera de manera clínicamente significativa la absorción de la levofloxacina.

La actividad de la levofloxacina depende de su concentración y el predictor más para medir su eficacia clínica y microbiológica es la relación entre el área bajo la curva de tiempo de la concentración plasmática (AUC)

dividida por la concentración inhibitoria mínima (MIC). Una razón AUC/MIC mayor que 30 es utilizada en algunos estudios para prever la actividad in vivo, particularmente contra el neumococo, pero una razón más elevada (>100) parece indicar un efecto bactericida, reduciendo el potencial de acontecer mutación bacteriana. En análisis farmacodinámicos simulados con levofloxacina 750 mg, la probabilidad de que se obtenga una relación $AUC/MIC \geq 30$ en el plasma fue $\geq 97\%$.

Después de la administración oral, la levofloxacina es rápidamente absorbida y las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas en 1 a 2 horas.

La farmacocinética de la levofloxacina es lineal y previsible después de la administración de dosis únicas y dosis múltiples de 50 a 600 mg. El estado de equilibrio se alcanza en un período de 3 días.

El volumen medio de distribución de la levofloxacina varía, en general, de 89 a 112 litros después de dosis únicas o múltiples de 500 mg, indicando una amplia distribución por los tejidos.

La levofloxacina posee baja penetración en el fluido cerebro-espal.

La penetración de la levofloxacina en la bilis es rápida y completa. La levofloxacina también penetra rápidamente en el tejido óseo, tanto en la cabeza del fémur como en su parte distal. La ligación de la levofloxacina a las proteínas séricas, es de aproximadamente 30 a 40%.

La biotransformación de la levofloxacina es limitada, una vez que la droga es básicamente excretada inalterada en la orina. Después de la administración oral, aproximadamente el 87% de la dosis administrada es recuperada inalterada, en la orina, en un período de 48 horas, mientras que menos del 4% de la dosis es recuperada en la materia fecal, en un período de 72 horas. La vida media de eliminación plasmática terminal media de la levofloxacina varía de 6 a 8 horas, después de la administración de dosis únicas o de dosis múltiples.

La farmacocinética de la levofloxacina queda alterada en pacientes con insuficiencia renal, por lo tanto es necesario un ajuste en la dosis.

No hay diferencias significativas en la cinética de levofloxacina entre jóvenes y adultos mayores, a no ser las diferencias asociadas al clearance de creatinina.

Contraindicaciones

Tamiram® 750 (levofloxacina) no debe ser utilizado en:

- pacientes con hipersensibilidad a la levofloxacina, a otras quinolonas o a cualquier otro componente de la fórmula del producto;
- pacientes con epilepsia;
- pacientes con historia de problemas en el tendón relacionadas con la administración de fluoroquinolona;
- niños o adolescentes;

- durante el embarazo y lactancia.

El uso en niños y adolescentes, durante el embarazo y en mujeres lactantes está contraindicado porque, a juzgar por los experimentos en animales, el riesgo de daños causados en los cartílagos del organismo en crecimiento, no puede ser excluido completamente.

Este medicamento está contraindicado en el rango etario pediátrico.

Advertencias y precauciones

Pacientes predispuestos a convulsiones

Como con cualquier otra quinolona, la levofloxacina debe ser utilizada con extrema cautela en pacientes predispuestos a convulsiones.

Estos pacientes pueden estar con lesión preexistente del sistema nervioso central, en tratamiento concomitante antiinflamatorios no esteroides o con fármacos que disminuyen el umbral de la convulsión cerebral, como la teofilina.

Colitis pseudomembranosa

En caso de diarrea, particularmente grave, persistente y/o con sangre, durante o después del tratamiento con levofloxacina puede ser indicativa de colitis pseudomembranosa debido a *Clostridium difficile*. Ante la sospecha de colitis pseudomembranosa, la administración de Tamiram® 750 (levofloxacina) debe ser suspendida inmediatamente.

Tendinitis

La tendinitis, raramente observada con quinolonas, puede ocasionalmente llevar a ruptura envolviendo particularmente el tendón de Aquiles. Este efecto indeseable puede ocurrir en las 48 horas de inicio del tratamiento y puede ser bilateral. Los pacientes adultos mayores están más predispuestos a tendinitis. El riesgo de ruptura del tendón puede aumentar con la administración concomitante de corticosteroides. Ante la sospecha de tendinitis, el tratamiento con Tamiram® 750 (levofloxacina) debe ser interrumpido inmediatamente.

El tratamiento apropiado (por ej.: inmovilización) debe ser iniciado en el tendón afectado.

Miastenia Gravis

Las quinolonas, como levofloxacina, puede exacerbar la debilidad muscular en pacientes con Miastenia Gravis, por lo que debe evitarse la administración de Tamiram® 750 (levofloxacina) a estos pacientes.

Embarazo

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica o del cirujano-dentista.

Categoría de riesgo en el embarazo: categoría C.

Estudios de reproducción en animales no mostraron ninguna preocupación específica. Sin embargo, esta contraindicación se basa en la ausencia de datos humanos y debido al riesgo de daños en estudios experimentales utilizando fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacina, en los cartílagos de organismos en crecimiento.

Lactancia

Tamiram® 750 (levofloxacina) no debe ser utilizado en mujeres lactantes.

Ante la ausencia de datos humanos y debido al riesgo de daños demostrado en estudios experimentales, causados por fluoroquinolonas, incluyendo la levofloxacina, en los cartílagos del organismo en crecimiento, esta actitud restrictiva es justificada.

Precauciones

Adultos mayores

No hay necesidad de ajuste de las dosis, siempre que esos pacientes no tengan alteraciones en la función renal.

Niños y adolescentes

El uso en niños y adolescentes menores de 18 años está contraindicado debido al riesgo de daños causados en los cartílagos de organismos en crecimiento, lo que no puede ser excluido completamente, considerando los experimentos y animales.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario, el ajuste de la dosis, levofloxacina no es extensivamente metabolizada por el hígado, siendo su principal vía de excreción, la renal.

Pacientes con insuficiencia renal

La dosis de levofloxacina debe ser ajustada en los pacientes con insuficiencia renal, levofloxacina es excretada principalmente por los riñones.

Prevención de la fotosensibilización

Aunque la fotosensibilización sea muy rara con levofloxacina, se recomienda que los pacientes no se expongan innecesariamente a la excesiva luz solar directa, o a los rayos UV artificiales (por ej.: luz ultravioleta, solárium) a fin de prevenir la fotosensibilización.

Prolongación del Intervalo QT

Se relataron casos muy raros de prolongación del intervalo QT en pacientes utilizando fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacina. Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos para la prolongación del intervalo QT, tales como: adultos mayores; disturbio electrolítico (hipocalcemia, hipomagnesemia); síndrome QT largo del miocardio, bradicardia); uso concomitante de medicamentos que son conocidos por prolongar el intervalo QT (por ej.: antiarrítmicos clases IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos).

Pacientes con deficiencia en la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Pacientes con defecto latente o actual en la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden estar predispuestos a reacciones hemolíticas cuando son tratados con agentes antibacterianos quinolónicos, y esto tiene que ser tenido en cuenta cuando se utilice levofloxacina.

Hipoglucemia

Como con todas las quinolonas, se ha reportado hipoglicemia, generalmente en pacientes diabéticos recibiendo tratamiento concomitante con agentes hipoglucemiantes orales (p.ej. glibenclamida) o con insulina. En esos pacientes diabéticos se recomienda el monitoreo cuidadoso de la glucosa sanguínea.

Neuropatía periférica

Se ha reportado neuropatía periférica sensorial o sensoriomotriz, la cual puede ser de inicio rápido, en pacientes recibiendo fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacina. En el caso que el paciente presente síntomas de neuropatía, la levofloxacina debe ser suspendida, eso minimizará un posible riesgo de desarrollo de una condición irreversible.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas

Algunas reacciones adversas (por ej.: mareos/vértigo, somnolencia, disturbios visuales) pueden perjudicar la habilidad de los pacientes en concentrarse y reaccionar, por lo tanto puede constituir un riesgo en situaciones donde esas habilidades son de extrema importancia (por ej.: conducir vehículos u operar máquinas).

Interacciones medicamentosas

Sales de hierro o antiácidos conteniendo magnesio o aluminio: se recomienda que las preparaciones que contengan cationes bivalentes o trivalentes como sales de hierro o antiácidos que contengan magnesio o aluminio no sean

administradas dos horas antes o después de la administración de Tamiram® 750 (levofloxacina).

Sucralfato: la biodisponibilidad de levofloxacina en comprimidos es significativamente reducida en la administración concomitante con sucralfato.

En el caso que el paciente esté recibiendo sucralfato y Tamiram® 750 (levofloxacina), es recomendable administrar el sucralfato 2 horas después de la administración de Tamiram® 750 (levofloxacina).

Teofilina y antiinflamatorios no esteroideos: en los estudios clínicos, no hubo interacción farmacocinética con levofloxacina y teofilina. Sin embargo, puede ocurrir una reducción pronunciada en el umbral de convulsión cerebral en la administración concomitante de quinolonas y teofilina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos u otros agentes que disminuyen el umbral de la convulsión.

Probenecid y cimetidina

Se debe tener cautela en la administración concomitante de levofloxacina con drogas que afectan la secreción tubular renal, como probenecid y cimetidina, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. El probenecid y la cimetidina causan un efecto estadísticamente significativo en la eliminación de levofloxacina. El clearance renal de la levofloxacina fue reducido por la cimetidina (24%) y probenecid (34%). Esto ocurre porque ambas drogas son capaces de bloquear la secreción tubular renal de levofloxacina. Sin embargo, en las dosis probadas en estudios, las diferencias cinéticas estadísticamente significativas no tienen relevancia clínica.

Ciclosporina: La vida media de la ciclosporina aumenta un 33% cuando se administra concomitantemente con levofloxacina. Sin embargo no se requiere el ajuste de dosis de la ciclosporina, una vez que este aumento no es clínicamente relevante.

Antagonistas de la vitamina K: Se ha relatado en pacientes tratados concomitantemente con levofloxacina y antagonistas de la vitamina K (ej. warfarina), alteraciones en las pruebas de coagulación (tiempo de protrombina corregido) y/o sangrado, los cuales pueden ser graves. Por lo tanto, los parámetros de coagulación deben ser monitoreados en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K.

Medicamentos conocidos por prolongar el Intervalo QT: la levofloxacina, como otras fluoroquinolonas, debe utilizarse con precaución en pacientes que están recibiendo medicamentos conocidos por prolongar el Intervalo QT (por ej.: antiarrítmicos clases IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos).

Otros: se condujeron estudios clínicos farmacológicos para investigar posibles interacciones farmacocinéticas entre levofloxacina y algunas drogas comúnmente prescritas. La farmacocinética de levofloxacina no fue afectada en cualquier proporción clínicamente significativa cuando está se administró concomitantemente a las siguientes drogas: carbonato de calcio, digoxina, glibenclamida, ranitidina y warfarina.

Pruebas de laboratorio: La levofloxacina puede inhibir el crecimiento del microorganismo *Mycobacterium tuberculosis* y, por tanto, puede proporcionar resultados falso-negativos en los diagnósticos bacteriológicos de la tuberculosis.

En pacientes tratados con levofloxacina, la determinación de opioides en la orina puede presentar resultados falso-positivos. Puede ser necesario confirmar exámenes de opioides a través de métodos mas específicos.

Cuidados de almacenamiento

Tamiram® 750 (levofloxacina) deber ser almacenado a temperatura ambiente (15°C-30°C). Proteger de la humedad.

Número de lote y validez: ver estuche.

No use el medicamento con el plazo de validez vencido. Guárdelo en su embalaje original.

El producto se presenta como comprimido recubierto oblongo, biconvexo, en color rosado. Antes de usar, observe el aspecto del medicamento.

Todos los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños.

Posología

Tamiram® 750 (levofloxacina) puede ser administrado junto con los alimentos.

Los comprimidos no deben ser partidos o masticados.

Tamiram® 750 (levofloxacina) está indicando para el tratamiento en adultos (>18 años).

La posología recomendada de Tamiram® 750 (levofloxacina) es de 1 comprimido, una vez al día de acuerdo con la indicación médica:

- 1) Sinusitis aguda bacteriana (SAB): 1 comprimido una vez al día durante 5 días;
 - 2) Neumonía adquirida en la comunidad (PAC): 1 comprimido una vez al día durante 5 días;
 - 3) Infecciones de las vías urinarias (ITU) complicadas: 1 comprimido una vez al día durante 5 días;
 - 4) Pielonefritis aguda (PA): 1 comprimido una vez al día durante 5 días.
 - 5) Infecciones complicadas de la piel y sus estructuras: 1 comprimido 1 vez al día durante 7 a 14 días.
- En los pacientes con función renal comprometida (clearance de creatinina <50mL/min), el ajuste de la posología es necesario para evitar la acumulación de levofloxacina debido a la disminución de la depuración.

Reacciones adversas

Las informaciones abajo informadas están basadas en datos de estudios clínicos, en 5244 pacientes tratados con levofloxacina y en una extensa experiencia pos comercialización. De acuerdo con las recomendaciones de la

CIOMS, se han utilizado los siguientes índices de frecuencia:

Muy Común: Arriba del 10%; Común: del 1% al 10%; Poco común: del 0,1% al 1%; Raro: del 0,01% al 0,1%; Muy raro: menos del 0,01%; Casos aislados.

-Reacciones anafilácticas/anafilactoides, reacciones cutáneas

Común: rash, prurito.

Poco común: erupción cutánea, flebitis, reacción de hipersensibilidad.

Raro: urticaria, broncoespasmo/ disnea, necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell).

Muy raro: angioedema, hipotensión, fotosensibilización.

Casos aislados: erupciones ampollosas graves como Síndrome de Steven's Johnson, eritema multiforme exudativo, fototoxicidad, shock anafiláctico/anafilactoide. Algunas veces, las reacciones anafilácticas/anafilactoides y mucocutáneas pueden ocurrir aun después de la primera dosis.

- Gastrointestinal, metabolismo

Común: náuseas, vómitos, diarrea, indigestión, constipación, dolor abdominal.

Poco común: anorexia, dispepsia, hiperglucemia, hipoglucemia, hipercalcemia, pancreatitis, estomatitis, diarrea con sangre, que en casos muy raros puede ser indicativa de enterocolitis, incluyendo colitis pseudomembranosa.

- Neurológica/ Psiquiátrica

Común: mareos/vértigo, cefalea, insomnio.

Poco común: somnolencia, desorden del sueño, pesadillas, confusión, convulsiones, temblores, ansiedad, depresión.

Raro: reacciones psicóticas (por ej.: alucinaciones), parestesia, agitación.

Muy raro: neuropatía periférica sensorial o sensomotriz, disturbios visuales (diplopía) y auditivos, disturbios en el paladar y olfato.

Casos aislados: desórdenes psicóticos con comportamiento de autolesión, incluyendo actos o idealizaciones suicidas, encefalopatía, neuropatía periférica, pseudotumor cerebral, hipertensión intracraneana, delirium, paranoia.

- Cardiovascular

Común: dolor torácico, edema.

Poco común: arritmia ventricular, taquicardia ventricular, paro cardíaco.

Raro: taquicardia, hipotensión, vasculitis.

Muy raro: shock (anafiláctico/anafilactoide)

Casos aislados: Torsade de pointes, prolongación del intervalo QT. (Véase el ítem Advertencias - Prolongación del Intervalo QT)

- Músculo-esqueléticas

Poco común: alteraciones en la marcha, artralgia, artritis, artropatía, mialgia, tendinitis.

Muy raro: debilidad muscular.

Casos aislados: rabdomiólisis, lesiones musculares, exacerbación de miastenia grave, ruptura tendinosa (por ej.: tendón de Aquiles)

- Problemas hepáticos y renales

Poco común: aumento de enzimas hepáticas, aumento de la bilirrubina y creatinina sérica, alteración de la función hepática, insuficiencia renal aguda.

Raro: necrosis hepática, hepatitis, ictericia.

Muy raro: reacciones hepáticas.

Casos aislados: nefritis intersticial, insuficiencia hepática con casos fatales.

- Disturbios Hematológicos

Poco común: anemia, leucopenia, disturbios granulocitopénicos, trombocitopenia.

Raro: neutropenia, leucopenia, pancitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, agranulocitosis, púrpura trombocitopénica.

Casos aislados: eosinofilia, aumento del tiempo de protrombina.

- Otros

Común: candidiasis urogenital, vaginitis, disnea.

Poco común: astenia, sobre crecimiento de hongos y proliferación de otros microorganismos resistentes.

Raro: fiebre, enfermedad del suero

Muy raro: neumonitis alérgica.

Casos aislados: alveolitis extrínseca alérgica.

- Otros efectos indeseables posiblemente relacionados con la clase de las fluoroquinolonas

Muy raro: síntomas extrapiramidales y otras alteraciones en la coordinación muscular, vasculitis de hipersensibilidad y crisis de porfiria en pacientes con porfiria.

Sobredosis

De acuerdo con estudios de toxicidad en animales, los signos más importantes después de la ocurrencia de sobredosis oral aguda con levofloxacina son: síntomas en el sistema nervioso central como confusión, mareos, alteraciones de consciencia y convulsiones. Pueden ocurrir reacciones gastrointestinales como náuseas y erosiones de la mucosa digestiva.

En estudios de farmacología clínica realizados con sobredosis, se observó el aumento del intervalo QT.

Tratamiento

En caso de sobredosis, el paciente debe ser observado cuidadosamente (incluyendo monitoreo del ECG) y debe implementarse tratamiento sintomático.

Si ocurre sobredosis aguda, se debe considerar también el lavado gástrico y pueden utilizarse antiácidos para la protección de la mucosa gástrica.

La hemodiálisis, incluyendo diálisis peritoneal y CAPD (diálisis peritoneal ambulatoria continua) no son efectivas en remover la levofloxacina del cuerpo. No existe antídoto específico.

Eurofarma Laboratorios S.A.

San Pablo - SP- Brasil

En Uruguay:**Representante:**

Eurofarma Uruguay S.A.

Democracia 2132 Tel.: 2401 5454 Fax: 2402 0808

Montevideo – Uruguay

Centro de información y asesoramiento toxicológico (CIAT) - Tel.: 1722

En Bolivia:**Registrado por:**

Laboratorios Eurofarma Bolivia S.A.

Santa Cruz - Bolivia

RECURRIR AL MÉDICO SI LOS SÍNTOMAS PERSISTEN O EMPEORAN.

En Paraguay:**SOBREDOSIS**

En caso de sobredosis recurrir al: Hospital de Trauma. Manuel Giagni

Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós. Telf.: 021-204.800 - Asunción-Paraguay

VENTA BAJO RECETA SIMPLE ARCHIVADA

Acondicionamiento primario, secundario, empaquetador y procedencia alternativa:

EUROFARMA URUGUAY S.A.

Democracia 2132 - Montevideo – UY.

Importado por: EUROFARMA PARAGUAY S.A.

Av. Aviadores del Chaco N°2050. Edificio WTC. Torre 4. Piso 15. Telef: 021. 3387421

Distribuye:

La Policlínica. Rojas Silva 1043 esq. Manuel O. Guerrero. Telf.: 021 - 2480000