FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LANDAX

Levofloxacino 0.5%
Solución Oftálmica

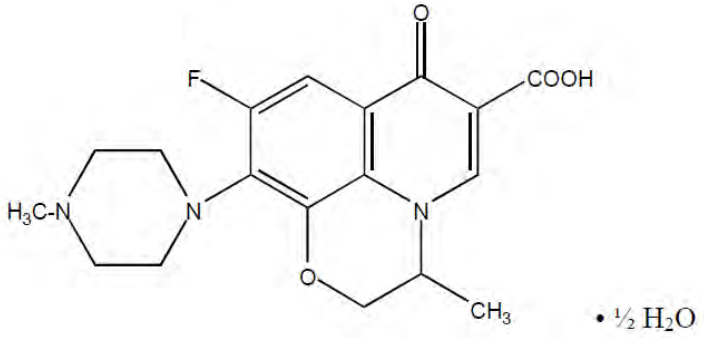
Denominación común o genérica internacionalmente aceptada y concentración del medicamento
Levofloxacino 0.5%.

Forma farmacéutica
Cada mL (32 gotas) contiene:

Levofloxacino Hemidratado …….. 5,12 mg
(Equivalente a 5.00 mg (0.5%) de Levofloxacino)
Vehículo csp……1,0 mL

Excipientes: **De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.**

Estructura y nombre químico del principio activo



El levofloxacino es un polvo cristalino amarillo claro, soluble en cloroformo y en ácido acético glacial; insoluble en agua. Presenta un punto de fusión entre los 218 a 227°C, y se debe almacenar de los 2 a 8°C.

La fórmula molecular del hemidrato de levofloxacino es: C18H20FN3O4·½H2O. El peso molecular es de 369.93. Nombre químico: (-)-(S)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4 benzoxazina-6-carboxílico ácido hemihidratado.

Farmacología clínica

El mecanismo bactericida del levofloxacino resulta de la interferencia con la enzima topoisomerasa IV y la ADN girasa (topoisomerasa II), las cuales son necesarias para la síntesis del ADN bacteriano. La ADN girasa únicamente existe en las plantas y en las células bacterianas, por lo tanto, las fluoroquinolonas tienen una baja toxicidad por las células humanas en relación a otros antibióticos; el medicamento no afecta a la replicación normal de las células humanas.

El levofloxacino tiene una actividad amplia *in vitro* en contra de microorganismos Gram negativos y Gram positivos. Las fluoroquinolonas, pueden ser activos en contra de bacterias resistentes a los beta-lactámicos y aminoglucósidos, y viceversa. La resistencia al levofloxacino a causa de una mutación espontánea ocurre raramente *in vitro* (rango: 10^{-9} a 10^{-10}).

El levofloxacino ha demostrado ser efectivo en contra de la mayoría de los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas:

Aerobios Gram positivos: *Corynebacterium species, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus* (grupo C/F), *Streptococcus* (grupo G), *Streptococcus* grupo *Viridans.*

Aerobios Gram negativos: *Acinetobacter lwoffii, Haemophilus influenzae, Serratia marcescens.*

Con los siguientes microorganismos el levofloxacino exhibe una concentración mínima inhibitoria de 2 mcg/mL o menos, en contra de la mayoría de las cepas (>90%), pero la seguridad y efectividad del levofloxacino tratando infecciones oftálmicas con estos microorganismos no ha sido establecida:

Aerobios Gram positivos: *Enterococcus faecalis, Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes.*

Aerobios Gram negativos: *Acinetobacter anitratus, Acinetobacter baumannii, Citrobacter koseri, Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter agglomerans, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis, Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens.*

Después de su instilación ocular, levofloxacino se mantiene adecuadamente en la película lagrimal. En un estudio donde se midió en 30 sujetos la concentración de levofloxacino en la película lagrimal, después de una sola instilación del medicamento, la concentración promedio del medicamento fue de 34.9 y 221.1 mcg/mL durante el período de 60 minutos después de la administración. La concentración promedio de levofloxacino medida en la película lagrimal cuatro y seis horas después de su aplicación fue de 17.0 y 6.6 µg/mL, respectivamente.

Se midió la concentración plasmática de levofloxacino medida en 15 sujetos, después de ser tratados durante 15 días con varias dosis de la solución al 0.5%. La concentración promedio en plasma 1 hora posterior a la dosis presento un rango de 0.86 ng/mL en el primer día, y de 2.05 ng/mL en el quinceavo día. La concentración más alta de levofloxacino fue de 2.25 ng/mL obtenida en el día número cuatro, después de dos días con dosis de cada dos horas para un total de 8 dosis por día. La concentración máxima encontrada vario de 0.94 ng/mL en el día uno hasta 2.15 ng/ml en el día quince, lo que es más de 1000 veces menor que la dosis reportada después de una dosis estándar por vía oral de levofloxacino.

En un estudio realizado en células cultivadas de epitelio corneal de conejo, se observó que la acumulación de levofloxacino en la córnea fue tiempo dependiente y alcanzó estabilidad luego de 30 minutos. La absorción máxima tuvo lugar con una solución con pH de 6.5, este proceso fue estereoselectivo y dependiente de dosis. En adición a la absorción, también ocurrió secreción de levofloxacino. Estos resultados indican que el epitelio corneal es el sitio de los mecanismos de transporte de levofloxacino, mediante tanto absorción como secreción.

En un estudio realizado con 21 mujeres y 29 hombres que se iban a someter a cirugía de catarata por facoemulsificación, se les administro tratamiento previo a la cirugía con la solución de levofloxacino al 0.5% y se midieron la concentración en humor acuoso del medicamento:

Concentración del medicamento en diferentes puntos					
Medicamento	15 min	30 min	60 min	120 min	180 min
Levofloxacino 0.5%	1.24±0.45 mg/L	1.91±0.47 mg/L	2.37±0.76 mg/L	1.90±0.52 mg/L	1.26±0.50 mg/L

Indicaciones
Tratamiento de las infecciones de la conjuntiva, causadas por gérmenes sensibles al levofloxacino

Contraindicaciones
Landax (Solución oftálmica de Levofloxacino 0.5%) se encuentra contraindicada en pacientes con historia de hipersensibilidad al levofloxacino, a otras quinolonas, o a cualquiera de los componentes de este medicamento.

Este producto se encuentra contraindicado en mujeres embarazadas, y en lactancia. También, se contraindica en pacientes menores de 2 años, y en pacientes con historia conocida de miastenia gravis.

Precauciones y advertencias
Landax (Solución oftálmica de Levofloxacino 0.5%) es para uso tópico oftálmico, no para inyectarse en el ojo, o en el espacio subconjuntival.

Se ha reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia) graves y ocasionalmente fatales, en pacientes que recibieron quinolonas por vía sistémica, incluyendo el levofloxacino. Algunos después de la primera dosis. Algunas reacciones fueron acompañadas de colapso cardiovascular, perdida de la memoria, angioedema (edema laríngeo, faríngeo, o facial), obstrucción de la vía aérea, disnea, urticaria, y prurito. Si ocurre cualquier reacción de hipersensibilidad con levofloxacino se debe suspender el medicamento. Las reacciones de hipersensibilidad graves pudiesen requerir tratamiento de emergencia inmediato, manejo con oxígeno y de la vía aérea como se indique clínicamente.

Como con otros antibióticos, el uso prolongado del levofloxacino puede causar sobrecrecimiento de los microorganismos no susceptibles, incluyendo hongos. Pudiendo resultar en una superinfección, donde se recomienda suspender el medicamento e instituir una terapia alternativa. Cuando el médico lo crea conveniente, el paciente debe ser examinado con magnificación, como la biomicroscopía con lámpara de hendidura, y si es apropiado, tinción con fluoresceína.

Se debe controlar la respuesta al tratamiento y descartar queratitis herpética.

Las fluoroquinolonas tienen actividad bloqueante neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en las personas con miastenia gravis. Se han asociado efectos adversos graves post-comercialización, incluyendo muerte y necesidad de soporte ventilatorio, con el uso de fluoroquinolonas en personas con miastenia gravis.

Existe el riesgo de que el uso de levofloxacino cause neuropatía periférica.

Los pacientes deben de ser advertidos que no deben utilizar los lentes de contacto si presentan signos o síntomas de conjuntivitis bacteriana, además el preservante cloruro de benzalconio puede depositarse en los lentes de contacto blandos, y estos debieran colocarse 15 minutos después de la aplicación del fármaco.

La visión puede ser ligeramente borrosa después de la aplicación de levofloxacino al 0.5%, no conducir, utilizar maquinaria, ni hacer ninguna actividad que requiera tener una buena visión, hasta estar seguro de poder realizar estas actividades de manera segura.

Embarazo y lactancia
Es un medicamento categoría C para el riesgo de uso durante el embarazo. No existen estudios controlados y adecuados en humanos. Se contraindica su uso durante el embarazo, y se debe valorar su uso sólo si los riesgos potenciales al feto justifican los beneficios del medicamento (revisar teratogénesis).

No se ha medido el levofloxacino en la leche materna. Al basarnos en información del ofloxacino, puede inferirse que el levofloxacino se excreta en la leche humano, y se contraindica el medicamento a las madres en lactancia.

Niños
No se ha determinado la seguridad y eficacia del medicamento en niños menores de un año de edad. Aunque la administración por vía oral de quinolona se ha relacionado a artropatías en animales inmaduros, no existe evidencia que la administración tópica oftálmica de levofloxacino posea algún efecto negativo en las articulaciones.

Pacientes geriátricos
La información desarrollada hasta el día de hoy no muestra ningún problema que pueda limitar la eficacia en la población geriátrica.

Precauciones en relación a teratogenicidad, mutagenicidad, carcinogénesis, y posibles alteraciones de la fertilidad
Cuando se administraron en conejos dosis de 50 mg/kg de levofloxacino por vía oral, o 25 mg/kg por vía intravenosa (400 y 200 veces mayores a la dosis oftálmica más alta recomendada en humanos, respectivamente). En ratas dosis de hasta 810 mg/kg (7,000 veces mayores a la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos) se encontró disminución del crecimiento fetal, y aumento de la mortalidad fetal.

El levofloxacino fue mutagénico en el ensayo in vitro de aberración cromosomal (línea celular CHL), e in vivo en el ensayo de intercambio de cromátide hermanas (línea celular CHL/IU). En los siguientes estudios no fue mutagénico: ensayo de AMES de mutación bacteriana (S. typhimurium y E. coli), el ensayo de mutación CHO/HGPRT, la prueba de micronúcleo de ratón, la prueba de dominancia letal en ratón, el ensayo de síntesis de ADN en rata, y el ensayo in vivo de intercambio de cromátide hermana en ratón.

Se les administró en la dieta a ratas y ratones levofloxacino durante dos años, sin mostrar evidencia de carcinogénesis. La dosis más alta fue 100 mg/kg día, 875 veces más alta que la dosis oftálmica máxima recomendada, y los niveles plasmáticos fueron 1235 veces mayor a lo obtenido por la exposición clínica, basados en la concentración máxima.

No se encontraron alteraciones en la fertilidad cuando se administró levofloxacino por vía oral, con dosis hasta de 360 mg/kg a ratas (3,150 veces mayores que la dosis oftálmica más alta recomendada en humanos).

Interacciones
Landax (Solución oftálmica de Levofloxacino 0.5%) puede presentar un efecto adicional a otras drogas que prolonguen el intervalo QT, incrementando el riesgo de arritmias cardiacas complicadas, incluyendo torsades de pointes. Los siguientes medicamentos pueden prolongar el intervalo QT: agentes antiarrítmicos (amiodarona, disopiramida, dofetilida, procainamida, quinidina, sotalol), trióxido de arsénico, clorpromazina, cisaprida, dolasetrón, droperidol, mefloquina, mesoridazina, moxifloxacino, pentamida, pimozida, tacrolimus, tioridazina, ziprasidona.

La administración sistémica de quinolonas ha demostrado poder elevar la concentración plasmática de teofilina, interferir con el metabolismo de la cafeína, y aumentar los efectos de los anticoagulantes orales como la warfarina y sus derivados, además, se ha asociado al aumento de la creatinina sérica en pacientes que reciben ciclosporina concomitantemente.

Eventos adversos
Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los estudios clínicos fueron disminución transitoria de la visión, fiebre, sensación de cuerpo extraño, cefalea, quemazón ocular transitoria, dolor ocular o inconformidad ocular, faringitis, y fotofobia. Estas reacciones ocurrieron en aproximadamente del 1 al 3% de los pacientes. Otras reacciones que ocurrieron en menos del 1% de los pacientes son las reacciones alérgicas, el edema de párpados, la resequedad ocular, y el prurito ocular.

Con el uso de levofloxacino se ha reportado hiperglucemia e hipoglucemia sintomática, usualmente en diabéticos en tratamiento con insulina o hipoglucemiantes. Estos pacientes deben ser monitorizados estrechamente de la glucosa sanguínea, y al haber signos o síntomas de trastornos de la glucosa sanguínea se debe suspender el medicamento.

Dosis y vía de administración
Vía de administración: tópica oftálmica.

En el primer y segundo día: Instilar de una a dos gotas en el ojo afectado(s) cada 2 horas mientras el paciente se encuentre despierto, 8 aplicaciones por día.

Del tercero al séptimo día: Aplicar una a dos gotas en el ojo afectado(s) cada 4 horas mientras el paciente se encuentre despierto, 4 aplicaciones por día.

No utilizar en niños menores de 1 año.

Recomendación en caso de sobredosificación según el perfil toxicológico

El contenido total de levofloxacino en Landax (Solución oftálmica de Levofloxacino 0.5%) es muy pequeño para inducir efectos tóxicos después de ingerirlo accidentalmente. Si considera necesario, el paciente puede ser observado clínicamente con medidas de soporte. Después, de una sobredosificación tópica con levofloxacino al 0.5% en el ojo, se puede lavar el exceso de medicamento con agua tibia.

Abuso y adicción

No existen casos reportados de abuso y/o adicción con la solución oftálmica de levofloxacino 0.5%.

Presentación
Caja con frasco gotero de 5 mL.

Recomendaciones sobre almacenamiento
Consérvese el frasco bien tapado a temperatura ambiente a no más de 30°C.

Leyendas de protección

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en su envase.
No repita el tratamiento sin consultar antes a su médico.
Evite el contacto del aplicador con cualquier superficie.
No recomiende este medicamento a otra persona.
No exceda la dosis prescrita.

No se recomienda usar durante el embarazo y la lactancia.
Mantenga el producto lejos del calor excesivo y la humedad.
No se deje al alcance de los niños.
Literatura exclusiva para médicos.
Venta bajo receta médica retenida en establecimientos tipo A y Asistenciales

Nombre y domicilio del laboratorio

LABORATORIOS SOPHIA, S.A. DE C.V.
Av. Paseo Del Norte No. 5255
Col. Guadalajara Technology Park, C.P. 45010
Zapopan, Jalisco, México.

Categoría terapéutica según Clasificación Anatómica Terapéutica (ATC), en el subgrupo farmacológico versión actualizada

S01AE05 Levofloxacino.