

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

levofloxacinó cínfa 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de levofloxacinó equivalente a 512,45 mg de hemihidrato de levofloxacinó.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto ranurado, de color rosa. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

levofloxacinó cínfa está indicado en adultos con infecciones de intensidad leve o moderada, para el tratamiento de las siguientes infecciones, producidas por microorganismos sensibles a levofloxacinó (ver sección 5.1):

- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada según las recomendaciones oficiales y/o locales sobre el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio y cuando se considere inadecuado emplear los agentes antibacterianos recomendados habitualmente para el tratamiento inicial de esta infección, o cuando estos no hayan logrado resolver la infección).
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica (diagnosticada adecuadamente según las recomendaciones oficiales y/o locales de tratamiento de infecciones del tracto respiratorio, y cuando se considera inadecuado utilizar agentes antibacterianos que son habitualmente recomendados para el tratamiento inicial de esta infección, o cuando éstos no han podido resolver la infección).
- Neumonía adquirida en la comunidad (cuando se considere inadecuado emplear los agentes antibacterianos recomendados habitualmente para el tratamiento inicial de esta infección).
- Infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis.
- Prostatitis bacteriana crónica.
- Infecciones de la piel y de tejidos blandos.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Los comprimidos de levofloxacinó se administran una o dos veces al día. La dosis depende del tipo y gravedad de la infección y de la sensibilidad del presunto patógeno causante.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento varía según la evolución de la enfermedad (ver la tabla más adelante). Como ocurre con el tratamiento con antibióticos en general, la administración de los comprimidos de levofloxacinó debe continuarse durante 48 a 72 horas como mínimo después de que el paciente esté sin fiebre o se hayan obtenido pruebas de la erradicación bacteriana.

Para levofloxacinó se pueden ofrecer las siguientes recomendaciones de dosis:

Dosis en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min)

Indicación	Pauta posológica diaria (según gravedad de la infección)	Duración del tratamiento
Sinusitis aguda	500 mg una vez al día	10 - 14 días
Exacerbación aguda de bronquitis crónica	250 mg a 500 mg una vez al día	7 - 10 días
Neumonía adquirida en la comunidad	500 mg una o dos veces al día	7 - 14 días
Infecciones complicadas del tracto urinario incluyendo pielonefritis	250 mg una vez al día ¹	7 - 10 días
Prostatitis bacteriana crónica	500 mg una vez al día	28 días
Infecciones de piel y tejidos blandos	250 mg una vez al día o 500 mg una o dos veces al día ²	7 - 14 días

1,2 Se debería considerar la posibilidad de aumentar la dosis en los casos de infección grave y se debe prestar especial atención a la información disponible sobre la resistencia a levofloxacinó antes de empezar el tratamiento.

1 Se puede considerar una dosis de 500 mg debido a la creciente resistencia de *E.coli*

2 Se puede considerar una dosis de 500 mg dos veces al día debido a la creciente resistencia de *Staphylococcus*

Poblaciones especiales

Dosis en pacientes con alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina ≤ 50ml/min).

	Pauta posológica		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Aclaramiento de creatinina	<i>dosis inicial:</i> 250 mg	<i>dosis inicial:</i> 500 mg	<i>dosis inicial:</i> 500 mg
50 - 20 ml/min	<i>después:</i> 125 mg/24 h	<i>después:</i> 250 mg/24 h	<i>después:</i> 250 mg/12 h
19 - 10 ml/min	<i>después:</i> 125 mg/48 h	<i>después:</i> 125 mg/24 h	<i>después:</i> 125 mg/12 h
<10 ml/min (incluyendo hemodiálisis y DPCA) ¹	<i>después:</i> 125 mg/48 h	<i>después:</i> 125 mg/24 h	<i>después:</i> 125 mg/24 h

¹No se precisan dosis adicionales tras hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA).

Pacientes con alteración de la función hepática

No es necesario ajustar la dosis, ya que el levofloxacinó no se metaboliza de forma mayoritaria en el hígado y se elimina fundamentalmente por vía renal.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada, salvo en caso de alteración de la función renal (ver sección 4.4).

Población pediátrica

levofloxacino está contraindicado en niños o en adolescentes en crecimiento (menores de 18 años) (ver sección 4.3).

Forma de administración

Los comprimidos de levofloxacino deben tragarse sin triturarlos y con una cantidad suficiente de líquido. Los comprimidos se pueden tomar durante las comidas o entre comidas. Los comprimidos de levofloxacino deben tomarse al menos dos horas antes o después de la administración de sales de hierro, antiácidos y sucralfato, ya que se puede producir una reducción de la absorción (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

levofloxacino no debe ser empleado:

- en pacientes con hipersensibilidad a levofloxacino, otras quinolonas o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- en pacientes con epilepsia,
- en pacientes con antecedentes de trastornos de los tendones relacionados con la administración de fluoroquinolonas,
- en niños o adolescentes en fase de crecimiento (menores de 18 años de edad),
- durante el embarazo,
- en mujeres en período de lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En los casos más graves de neumonía neumocócica, puede que levofloxacino no sea el tratamiento más apropiado. Las infecciones nosocomiales provocadas por *P. aeruginosa* pueden requerir terapia combinada.

Staphylococcus aureus resistentes a la meticilina (SARM)

levofloxacino no es eficaz contra las infecciones causadas por SARM (ver sección 5.1). En la sospecha de infecciones con SARM, levofloxacino debe combinarse con un agente adecuado para tratar las infecciones por SARM.

Tendinitis y rotura de tendones

En raras ocasiones puede producirse tendinitis. La mayoría de las veces afecta al tendón de Aquiles y puede cursar con rotura del tendón. El riesgo de tendinitis y de rotura de tendones es mayor en pacientes de edad avanzada y en pacientes tratados con corticosteroides. Por tanto, es necesaria una estrecha vigilancia de estos pacientes si se les receta levofloxacino. Todos los pacientes deben consultar con su médico si presentan síntomas de tendinitis. Si se sospecha la existencia de tendinitis, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con levofloxacino e iniciarse el tratamiento apropiado (p. ej.: inmovilización) del tendón afectado.

Enfermedad asociada a Clostridium difficile

Una diarrea, especialmente si es grave, persistente y/o sanguinolenta, durante o después del tratamiento con levofloxacino, puede ser sintomática de enfermedad asociada a *Clostridium difficile*, cuya forma más grave es la colitis pseudomembranosa. Si existe sospecha de colitis pseudomembranosa, debe suspenderse inmediatamente la administración de levofloxacino y los pacientes deberán ser tratados con medidas de soporte y tratamiento específico sin demora (p. ej.: metronidazol o vancomicina oral). En esta situación clínica están contraindicados los productos que inhiben el peristaltismo.

Pacientes con predisposición a convulsiones

levofloxacino está contraindicado en pacientes con antecedentes de epilepsia y, como otras quinolonas, debe emplearse con extrema precaución en pacientes propensos a las convulsiones, como pacientes con lesiones preexistentes del sistema nervioso central, en tratamiento simultáneo con fenbufeno y fármacos antiinflamatorios no esteroideos similares o con fármacos que disminuyen el umbral de convulsiones de origen cerebral, como teofilina (ver sección 4.5). En caso de producirse convulsiones debe suspenderse el tratamiento con levofloxacino.

Pacientes con deficiencia de G-6- fosfato deshidrogenasa

Los pacientes con deficiencia latente o real en la actividad de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden ser propensos a reacciones hemolíticas al ser tratados con agentes antibacterianos a base de quinolonas, por lo que levofloxacino debe emplearse con precaución.

Pacientes con insuficiencia renal

Dado que levofloxacino se elimina principalmente por vía renal, la dosis de levofloxacino deberá ajustarse en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Reacciones de hipersensibilidad

levofloxacino puede provocar reacciones graves de hipersensibilidad que suponen una amenaza para la vida (como angioedema y hasta shock anafiláctico), a veces después de la dosis inicial (ver sección 4.8). Los pacientes deben interrumpir inmediatamente el tratamiento y ponerse en contacto con su médico o un médico de urgencias que aplicará las medidas de urgencia adecuadas.

Hipoglucemia

Como ocurre con todas las quinolonas, se ha descrito hipoglucemia, habitualmente en pacientes diabéticos que recibían tratamiento concomitante con un agente hipoglucemiante oral (p. ej.: glibenclamida) o con insulina. En estos pacientes diabéticos se recomienda un atento control de la glucosa en sangre (ver sección 4.8.).

Prevención de la fotosensibilidad

Aunque muy raras veces se produce fotosensibilidad con levofloxacino, se recomienda que los pacientes no se expongan innecesariamente a la luz solar intensa ni a fuentes artificiales de luz UV (como lámparas solares, solárium), para evitar la fotosensibilidad.

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Debido al posible aumento en las pruebas de coagulación (PT/INR) y/o de hemorragias en pacientes tratados con levofloxacino en combinación con un antagonista de la vitamina K (p. ej.: warfarina), deben controlarse las pruebas de coagulación cuando se administren estos fármacos simultáneamente (ver sección 4.5).

Reacciones psicóticas

Se han notificado reacciones psicóticas en pacientes tratados con quinolonas, incluido levofloxacino. En casos muy raros esas reacciones han evolucionado hacia pensamientos suicidas y comportamientos autolesivos, a veces después de una sola dosis de levofloxacino (ver sección 4.8). En caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, deberá interrumpirse la administración de levofloxacino y aplicarse las medidas oportunas. Se recomienda precaución si se va a emplear levofloxacino en pacientes psicóticos o en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

Trastornos cardiacos

Debe tenerse precaución cuando se utilicen fluoroquinolonas, incluido levofloxacino, en pacientes con factores de riesgo conocidos para prolongación del intervalo QT, como, por ejemplo:

- síndrome congénito de QT prolongado,

- utilización simultánea de fármacos que se sepa que prolongan el intervalo QT (como antiarrítmicos de clase IA y III, antidepresivos tricíclicos o macrólidos),
 - desequilibrio electrolítico no corregido (como hipopotasemia, hipomagnesemia),
 - pacientes de edad avanzada,
 - cardiopatía (p. ej.: insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, bradicardia)
- (Ver secciones 4.2, 4.5, 4.8, 4.9).

Neuropatía periférica

Se ha descrito neuropatía sensorial o sensitivomotora periférica en pacientes tratados con fluoroquinolonas, incluido levofloxacin, que puede tener un inicio rápido. Si el paciente presenta síntomas de neuropatía se debe suspender la administración de levofloxacin para prevenir el desarrollo de un cuadro irreversible.

Opiáceos

En pacientes tratados con levofloxacin, la determinación de opiáceos en orina puede dar resultados falsos positivos. Puede ser necesario confirmar las pruebas positivas para opiáceos mediante un método más específico.

Trastornos hepato biliares

Con levofloxacin se han descrito casos de necrosis hepática hasta llegar a insuficiencia hepática con riesgo vital, principalmente en pacientes con enfermedades subyacentes graves, como sepsis (ver sección 4.8). Se debe advertir a los pacientes que interrumpan el tratamiento y se pongan en contacto con su médico si aparecen signos y síntomas de enfermedad hepática, como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre el levofloxacin

Sales de hierro, antiácidos que contienen magnesio o aluminio

La absorción de levofloxacin disminuye significativamente cuando se administran concomitantemente sales de hierro o antiácidos que contienen magnesio o aluminio. Se recomienda que no se tomen preparados que contengan cationes divalentes o trivalentes, como sales de hierro, o antiácidos que contengan magnesio o aluminio durante las 2 horas anteriores o posteriores a la administración de levofloxacin (ver sección 4.2). No se han observado interacciones con el carbonato cálcico.

Sucralfato

La biodisponibilidad de levofloxacin disminuye significativamente cuando se administra junto al sucralfato. En caso de que el paciente deba recibir tratamiento conjunto con los dos fármacos, se recomienda administrar el sucralfato 2 horas después de la administración de levofloxacin.

Teofilina, fenbufeno o fármacos antiinflamatorios no esteroideos similares

En un ensayo clínico no se hallaron interacciones farmacocinéticas entre levofloxacin y teofilina. Sin embargo, puede producirse una marcada disminución del umbral convulsivo en la administración concomitante de quinolonas con teofilina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, u otros agentes que disminuyen dicho umbral. Las concentraciones de levofloxacin fueron aproximadamente un 13 % más elevadas en presencia de fenbufeno que cuando se administró sólo.

Probenecid y cimetidina

Probenecid y cimetidina tienen un efecto estadísticamente significativo en la eliminación de levofloxacin. El aclaramiento renal de levofloxacin se vio reducido por cimetidina (24%) y probenecid (34%). Esto se debe a que ambas sustancias pueden bloquear la secreción tubular renal de levofloxacin. De todas maneras, en las dosis utilizadas en el estudio, las diferencias

estadísticamente significativas observadas en la farmacocinética probablemente no tienen relevancia clínica.

Se debe tener precaución al administrar levofloxacino conjuntamente con fármacos que afectan la secreción tubular renal como probenecid y cimetidina, especialmente en pacientes con alteración de la función renal.

Efecto del levofloxacino sobre otros medicamentos

Ciclosporina

La vida media de ciclosporina se incrementó en un 33%, cuando se administró conjuntamente con levofloxacino.

Antagonistas de la Vitamina K

Se han notificado incrementos en las pruebas de la coagulación (PT/INR) y/o de la hemorragia que pueden ser graves, en pacientes tratados con levofloxacino en combinación con un antagonista de la vitamina K (p.ej. warfarina). Por lo tanto deberían controlarse las pruebas de la coagulación en aquellos pacientes que estén en tratamiento con antagonistas de la vitamina K (ver sección 4.4).

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Como con otras fluoroquinolonas, debe utilizarse con precaución levofloxacino en los pacientes tratados con medicamentos de los que se sabe que prolongan el intervalo QT (p.ej. antiarrítmicos de clases IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos) (ver sección 4.4).

Otras formas de interacciones

Alimentos

No hay una interacción clínicamente relevante con los alimentos. Por tanto, puede administrarse levofloxacino con independencia de la ingesta de comidas.

Opiáceos

En pacientes tratados con levofloxacino, la determinación de opiáceos en orina puede dar resultados falsos positivos (ver sección 4.4).

Otra información relevante

Se han llevado a cabo estudios de farmacología clínica para investigar las posibles interacciones farmacocinéticas entre levofloxacino y otros fármacos prescritos habitualmente. La farmacocinética de levofloxacino no se altera de forma clínicamente relevante cuando se administra el producto junto con los siguientes fármacos:

- carbonato cálcico,
- digoxina,
- glibenclamida,
- ranitidina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos sobre el uso de levofloxacino en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indicaron daños directos ni indirectos respecto a la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). En animales jóvenes y prenatales expuestos a quinolonas, se observaron efectos sobre el cartílago en desarrollo, por lo que no se puede descartar que el medicamento cause daño al cartílago articular en el organismo inmaduro/feto humano (ver sección 5.3). El levofloxacino está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No existe suficiente información sobre la excreción de levofloxacino en la leche humana y/o animal. Dada la ausencia de datos en humanos y debido al potencial riesgo de daño articular levofloxacino está contraindicado durante lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunas reacciones adversas (p.ej.: mareo/vértigo, somnolencia, alteraciones visuales) pueden perjudicar la habilidad del paciente para concentrarse y reaccionar, constituyendo un factor de riesgo en las situaciones en las que estas habilidades son de especial importancia (p.ej.: conducir un automóvil o utilizar maquinaria).

4.8 Reacciones adversas

La información que se presenta a continuación se basa en los datos de estudios clínicos en más de 5.000 pacientes y en la amplia experiencia post-comercialización.

Las reacciones adversas se describen según la clasificación por sistemas de órganos de MedDRA que se da a continuación.

Las frecuencias se definen siguiendo la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

No conocida (no pueden estimarse a partir de los datos de que se dispone)

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden descendente según su gravedad.

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: infecciones fúngicas y proliferación de otros microorganismos resistentes.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: leucopenia, eosinofilia

Raros: trombocitopenia, neutropenia

Muy raros: agranulocitosis

No conocida: pancitopenia, anemia hemolítica

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raros: choque anafiláctico (ver sección 4.4). Algunas veces pueden ocurrir reacciones anafilácticas y anafilactoides incluso tras la primera dosis.

No conocida: hipersensibilidad (ver sección 4.4)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: anorexia.

Muy raros: hipoglucemia, en especial en los pacientes diabéticos (ver sección 4.4)

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: insomnio, nerviosismo.

Raros: trastornos psicóticos, depresión, estado de confusión, agitación, ansiedad.

Muy raros: reacciones psicóticas con conductas autolesivas, incluyendo ideas o actos suicidas (ver sección 4.4), alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: mareos, cefalea, somnolencia

Raros: convulsiones, temblor, parestesia

Muy raros: neuropatía periférica sensorial o sensitivo motora, disgeusia incluyendo ageusia, parosmia incluyendo anosmia

Trastornos oculares

Muy raros: trastornos visuales

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: vértigo

Muy raros: trastornos auditivos

No conocida: tinnitus

Trastornos cardiacos

Raro: taquicardia.

No conocida: arritmia ventricular y torsade de pointes (notificado predominantemente en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT), prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.9).

Trastornos vasculares

Raros: hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raros: broncoespasmos/disnea

Muy raros: neumonitis alérgica

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, náuseas.

Poco frecuentes: vómitos, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, estreñimiento

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

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: aumento de los enzimas hepáticos (p.ej. ALT / AST, fosfatasa alcalina, GGT))

Poco frecuentes: aumento de la bilirrubina en sangre

Muy raros: hepatitis

No conocidos: se han observado con levofloxacino ictericia y lesión hepática grave, incluyendo casos con fallo hepático agudo, principalmente en pacientes con enfermedades subyacentes graves (ver sección 4.4)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: erupción cutánea, prurito.

Raros: urticaria

Muy raros: edema angioneurótico, reacción de fotosensibilidad

No conocida: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Steven Johnson, eritema multiforme, hiperhidrosis

Algunas veces pueden ocurrir reacciones mucocutáneas incluso tras la primera dosis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raros: trastornos tendinosos incluida tendinitis (p.ej. del tendón de Aquiles) (ver sección 4.4), artralgias, mialgias

Muy raros: rotura de tendones (ver sección 4.4). Esta reacción adversa puede producirse dentro de las 48 horas del comienzo del tratamiento y puede ser bilateral (ver sección 4.4). Debilidad muscular, que puede ser de especial importancia en pacientes con miastenia gravis.

No conocida: rabdomiolisis

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: aumento de la creatinina en sangre

Muy raros: fallo renal agudo (p.ej. debido a nefritis intersticial)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: astenia

Muy raros: pirexia

No conocida: dolor (incluyendo dolor en la espalda, pecho y extremidades)

Otras reacciones adversas que han sido asociadas con la administración de fluoroquinolonas:

- síntomas extrapiramidales y otros trastornos de la coordinación muscular
- vasculitis por hipersensibilidad
- ataques de porfiria en pacientes con porfiria.

4.9 Sobredosis

De acuerdo con los estudios de toxicidad animal o con los estudios clínicos farmacológicos llevados a cabo con dosis supraterapéuticas, los signos más importantes que cabe esperar tras una sobredosis aguda de levofloxacin son alteraciones del sistema nervioso central, tales como confusión, mareo, alteración de la consciencia y crisis convulsivas, así como aumento del intervalo QT y síntomas gastrointestinales en la forma de náuseas y erosiones mucosas.

En caso de que se produjera una sobredosis, deberá instituirse tratamiento sintomático. Debería llevarse a cabo monitorización ECG, por la posibilidad de prolongación del intervalo QT. Para la protección de la mucosa gástrica, pueden utilizarse antiácidos. La hemodiálisis, incluyendo diálisis peritoneal y DPCA no son efectivas para eliminar el levofloxacin. No existe un antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos del grupo de las quinolonas, fluoroquinolonas.

Código ATC: J01MA12

levofloxacin es un agente antibacteriano sintético de amplio espectro, de la familia de las fluoroquinolonas y es el enantiómero S (-) del principio activo racémico ofloxacin.

Mecanismo de acción

Como agente antibacteriano fluoroquinolónico, levofloxacin actúa sobre el complejo ADN-ADN girasa y sobre la topoisomerasa IV.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

La importancia de la actividad bactericida del levofloxacin depende de la proporción de la concentración máxima en suero (C_{máx}) o del área bajo la curva (AUC) y la concentración mínima inhibitoria (CMI).

Mecanismo de resistencia

El principal mecanismo de resistencia se debe a la mutación a *gir-A*. Hay una resistencia in vitro entre levofloxacin y las otras fluoroquinolonas.

Debido al mecanismo de acción, generalmente no hay resistencias cruzadas entre levofloxacin y otras clases de agentes antibacterianos.

Puntos de corte

El EUCAST recomendó unos puntos de corte de CMI para levofloxacin, separando los organismos sensibles de los de sensibilidad intermedia y estos últimos de los resistentes que se presentan para el análisis de CMI (mg/L) en la tabla adjunta:

EUCAST clinical CMI puntos de corte para levofloxacin (20-06-2006):

Patógeno	Sensible	Resistente
Enterobacteriaceae	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>S.pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H.influenzae</i> <i>M.catarrhalis</i> ²	≤1 mg/l	>1 mg/l
Puntos de corte no relacionados con especies ³	≤1 mg/l	>2 mg/l

¹ El punto de corte S/I aumentó de 1.0 a 2.0 para evitar dividir la distribución CMI de cepas salvajes. Los puntos de corte se refieren a altas dosis de terapia.

² las cepas con valores de MCI por encima del punto de corte S/I son muy raras o no se han descrito. La identificación y los test de sensibilidad para estos aislados debe repetirse y si se confirma el resultado, el asilado debe enviarse a un laboratorio de referencia.

³ Se han determinado puntos de corte no relacionados con las especies en base a datos farmacocinéticos/farmacodinámicos y son independientes de las distribuciones de MCI de distintas especies. Únicamente se utilizan para aquellas especies que no tienen un punto de corte especie-específico y no debe usarse para aquellas especies en las que no está recomendado las pruebas de sensibilidad ni para aquellas especies para las cuales no existe suficiente evidencia de que la especie en cuestión es una buena diana (*Enterococcus*, *Neisseria*, Gram negativos anaeróbicos)

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies y es aconsejable una información local sobre resistencias, especialmente cuando se trate de infecciones graves. Según las necesidades, se debe pedir asesoramiento de los expertos cuando la prevalencia de resistencias locales sea tal que resulte cuestionable la utilidad del agente, al menos en algunos de los tipos de infecciones.

Especies frecuentemente sensibles

Bacterias Aeróbicas Gram-positivas

*Staphylococcus aureus** sensible a meticilina
Staphylococcus, incluyendo *Staphylococcus saprophyticus*
Streptococci spp coagulasa negativa sensible a meticilina
Estreptococos

Bacterias Aeroóbicas Gram- negativas

Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae *
Haemophilus para-influenzae *
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae *
*Legionella pneumophila**
Moraxella catarrhalis *

Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Bacterias Anaeróbicas

Clostridium perfringens
Fusobacterium
Prevotella \$
Propionibacterium

Otras

*Chlamydophila pneumoniae**
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis
*Mycoplasma pneumoniae**
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Especies para las cuales una resistencia adquirida puede ser problema

Bacterias Aeróbicas Gram-positivas

*Enterococcus faecalis**
Staphylococcus aureus resistente a meticilina
Staphylococcus coagulasa negativo resistentes a meticilina

Bacterias Aeróbicas Gram- negativas

Acinetobacter baumannii *
Citrobacter freundii *
Enterobacter aerogenes
Enterobacter agglomerans
Enterobacter cloacae *
Escherichia coli *
Morganella morganii *
*Proteus mirabilis**
Providencia stuartii
*Pseudomonas aeruginosa**
*Serratia marcescens**

Bacterias Anaeróbicas

Peptostreptococcus

Bacterias intrínsecamente resistentes

Bacterias aerobias Gram-positivas

Enterococcus faecium

Bacterias aerobias Gram-negativas

Burkholderia cepacia

Bacterias Aeróbicas

Bacteroides
Clostridium difficile

*Se ha demostrado eficacia clínica para aislados sensibles en las indicaciones clínicas autorizadas.

\$ Sensibilidad intermedia natural

Otra información

Las infecciones nosocomiales debidas a *Pseudomonas aeruginosa* pueden requerir tratamiento combinado.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

levofloxacino se absorbe rápida y casi completamente, tras su administración oral, obteniéndose las concentraciones plasmáticas máximas en el plazo de 1 hora. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 100%. Los alimentos afectan poco a la absorción de levofloxacino.

Distribución

Aproximadamente el 30 - 40% de levofloxacino se une a las proteínas séricas. El tratamiento repetido con 500 mg una vez al día mostró una acumulación insignificante del fármaco. Tras dosis de 500 mg dos veces al día se produce una acumulación modesta pero predecible de levofloxacino. El estado de equilibrio se alcanza en el plazo de 3 días.

Penetración en tejidos y líquidos orgánicos:

Penetración en mucosa bronquial, fluido del revestimiento epitelial (FRE)

Las concentraciones máximas de levofloxacino en la mucosa bronquial y el fluido del revestimiento epitelial tras la administración oral de 500 mg fueron 8,3 µg/g y 10,8 µg/ml respectivamente. Estas concentraciones se alcanzaron aproximadamente una hora después de la administración.

Penetración en tejido pulmonar

Las concentraciones máximas de levofloxacino en el tejido pulmonar tras la administración oral de 500 mg fueron aproximadamente 11,3 µg/g y se alcanzaron 4 y 6 horas después de la administración. La concentración en los pulmones excedió de manera considerable la del plasma.

Penetración en el líquido de vesículas cutáneas

Las concentraciones máximas de levofloxacino de aproximadamente 4,0 y 6,7 µg/ml en el líquido de vesículas cutáneas se alcanzaron a las 2-4 horas tras la administración después de 3 días de tratamiento con 500 mg una o dos veces al día respectivamente.

Penetración en el líquido cefalorraquídeo

levofloxacino presenta baja penetración en el líquido cefalorraquídeo.

Penetración en el tejido prostático

Tras la administración oral de 500 mg de levofloxacino una vez al día durante tres días, las concentraciones medias en tejido prostático fueron 8,7 µg/g, 8,2 µg/g, y 2,0 µg/g a las 2 horas, 6 horas y 24 horas respectivamente; la relación entre concentración media próstata/plasma fue 1,84.

Concentración en orina

Las concentraciones medias en orina tras 8-12 horas de una dosis oral única de 150 mg, 300 mg o 500 mg de levofloxacino fueron 44 mg/L, 91 mg/L y 200 mg/L, respectivamente.

Biotransformación

levofloxacinó se metaboliza muy poco, siendo sus metabolitos el desmetil-levofloxacinó y el N-óxido de levofloxacinó. Estos metabolitos suponen menos del 5% de la dosis eliminada por orina. levofloxacinó es estereoquímicamente estable y no sufre inversión quirál.

Eliminación

levofloxacinó se elimina del plasma de manera relativamente lenta ($t_{1/2}$: 6 - 8 h), tras la administración oral e intravenosa. Su eliminación tiene lugar fundamentalmente por vía renal (>85% de la dosis administrada).

No existen diferencias importantes en la farmacocinética del levofloxacinó ya sea su administración intravenosa u oral, lo que sugiere que las vías oral e intravenosa son intercambiables.

Linealidad

levofloxacinó sigue una farmacocinética lineal en un rango de 50 a 600 mg.

Pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal influye sobre la farmacocinética de levofloxacinó. Con la disminución de la función renal, disminuyen la eliminación y aclaramiento renales, y aumentan las semividas de eliminación, según la siguiente tabla:

Cl_{cr} [ml/min]	< 20	20 - 40	50 - 80
Cl_R [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [h]	35	27	9

Pacientes de edad avanzada

No existen diferencias significativas en la cinética de levofloxacinó entre los sujetos jóvenes y ancianos, excepto las asociadas a las diferencias en el aclaramiento de creatinina.

Diferencias por sexos

En los análisis separados para hombres y mujeres se observaron pequeñas o insignificantes diferencias en la farmacocinética de levofloxacinó entre los dos sexos. La significación clínica de estas diferencias es poco clara.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Durante los estudios de dosis repetidas 200 mg/Kg/día en ratas, las observaciones comunes incluyeron reducción del consumo de alimentos y pequeñas alteraciones en los parámetros hematológicos y bioquímicos. En monos dosis repetidas de 100 mg /kg/día incluyeron reducción del peso corporal, salivación, diarrea y disminución del pH urinario.

En ratas, levofloxacinó no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad o la actividad reproductiva y no fue teratogénico en ratas. En conejos, levofloxacinó careció de efecto sobre la fertilidad, no fue teratogénico y su único efecto sobre el feto fue el retraso de su maduración a dosis que provocaban toxicidad en las madres.

levofloxacinó indujo aberraciones cromosómicas en células pulmonares de hámster chino *in vitro* a partir de 100 µg/ml, en ausencia de activación metabólica. Sin embargo, levofloxacinó no mostró ser potencialmente genotóxico en otros estudios *in vitro* e *in vivo*, y no se observaron signos de potencial carcinogénico.

Tras la administración oral e intravenosa en ratones, los estudios mostraron que levofloxacinó tiene actividad fototóxica sólo a dosis muy altas. levofloxacinó no mostró ser potencialmente

genotóxico en un ensayo de fotomutagenicidad y redujo el desarrollo de tumores en un estudio de fotocarcinogénesis.

Al igual que con otras fluoroquinolonas, levofloxacinó mostró efectos sobre los cartílagos (desarrollo de vesículas y cavidades) en ratas y perros. Estos hallazgos fueron más marcados en los animales jóvenes.

La administración oral repetida de levofloxacinó a 100 mg/kg durante 7 días inducía necrosis focal y erosión superficial del cartílago articular. La administración oral única de 900 mg/kg de levofloxacinó inducía lesiones en el músculo, fascia, vaina del tendón, membrana sinovial y en el cartílago articular de las extremidades anteriores y posteriores. En ratas se observaron lesiones en el tendón de Aquiles a dosis de 300 mg/kg o más.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Hidroxipropilmetilcelulosa

Crospovidona

Celulosa microcristalina

Sílice coloidal anhidra

Almidón de maíz pregelatinizado

Estearil fumarato sódico.

Recubrimiento del comprimido

Opadry Y-1-7000

Óxido de hierro rojo (E-172).

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de aluminio-PVC/PVDC blanco con comprimidos recubiertos con película.

Los formatos disponibles para los comprimidos de 500 mg son de 10 y 200 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

El ranurado de los comprimidos permite ajustar la dosis en los pacientes con alteración de la función renal.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo a la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Cinfa, S.A.
Olaz-Chipi, 10
Polígono Areta
31620-HUARTE-PAMPLONA (Navarra) – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

<Fecha de la primera autorización {DD/mes/AAAA}>

<Fecha de la última renovación {DD/mes/AAAA}>

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

20/02/2012