

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MONOFLOX 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de MONOFLOX 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo 512,4 mg de levofloxacin hemihidrato equivalentes a 500 mg de levofloxacin.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película, de levofloxacin 500 mg, son de color anaranjados, alargados, biconvexos y ranurados por una cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

MONOFLOX está indicado en adultos, para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Pielonefritis aguda e infecciones del tracto urinario complicadas (ver sección 4.4)
- Prostatitis bacteriana crónica
- Ántrax por inhalación: para la profilaxis después de exposición y para tratamiento curativo (ver sección 4.4)

En las infecciones abajo mencionadas, MONOFLOX sólo se debe utilizar cuando no se considere apropiado el uso de otros antibacterianos recomendados de forma habitual para el tratamiento de estas infecciones.

- Sinusitis bacteriana aguda
- Exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis)
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infecciones de piel y tejidos blandos complicadas
- Cistitis no complicada (ver sección 4.4)

MONOFLOX también se puede utilizar para completar la terapia en pacientes que han mostrado una mejora durante el tratamiento inicial con levofloxacin por vía intravenosa.

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

MONOFLOX comprimidos se administra una o dos veces al día. La dosis depende del tipo y de la gravedad de la infección así como de la sensibilidad del probable agente causal.

MONOFLOX comprimidos también se puede utilizar para completar la terapia en pacientes que han mostrado una mejora durante el tratamiento inicial con levofloxacin por vía intravenosa. Dada la bioequivalencia entre las formas parenteral y oral, se puede utilizar la misma dosis.

## Posología

Las dosis recomendadas para MONOFLOX son las siguientes:

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

<b>Indicación</b>	<b>Pauta posológica diaria (según la gravedad)</b>	<b>Duración del tratamiento (según la gravedad)</b>
Sinusitis bacteriana aguda	500 mg una vez al día	10 - 14 días
Exacerbaciones bacterianas agudas de bronquitis crónica	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
Pielonefritis	500 mg una vez al día	7 - 10 días
Infecciones del tracto urinario complicadas	500 mg una vez al día	7 - 14 días
Cistitis no complicadas	250 mg una vez al día	3 días
Prostatitis bacteriana crónica	500 mg una vez al día	28 días
Infecciones de piel y tejidos blandos complicadas	500 mg una o dos veces al día	7 - 14 días
Ántrax por inhalación	500 mg una vez al día	8 semanas

### Poblaciones especiales

*Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min)*

	<b>Pauta posológica</b>		
	<b>250 mg/24 h</b>	<b>500 mg/24 h</b>	<b>500 mg/12 h</b>
<b>Aclaramiento de creatinina</b>	<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) <sup>1</sup>	<i>después:</i> 125 mg/48 h	<i>después:</i> 125 mg/24 h	<i>después:</i> 125 mg/24 h

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

### *Insuficiencia hepática*

No se requiere ajustar la dosis ya que levofloxacinó no se metaboliza en cantidades importantes en el hígado y se elimina fundamentalmente por los riñones.

### *Población de edad avanzada*

No se requiere ajustar la dosis en población de edad avanzada, salvo que sea requerido teniendo en cuenta la función renal (ver sección 4.4 “Tendinitis y rotura de tendón” y “Prolongación del intervalo QT”).

### *Población pediátrica*

MONOFLOX está contraindicado en niños y adolescentes en desarrollo (ver sección 4.3).

## Forma de administración

Los comprimidos de MONOFLOX se deben tragar sin masticar y con una cantidad de líquido suficiente. Pueden dividirse por la ranura para ajustar la dosis. Pueden tomarse durante o entre las comidas. MONOFLOX debe tomarse como mínimo dos horas antes o después de la administración de sales de hierro, sales de zinc, antiácidos que contengan magnesio o aluminio, o didanosina, (*solo formulaciones de didanosina con aluminio o magnesio que contengan agentes tampón*), y de la administración de sucralfato, ya que podría reducirse su absorción (ver sección 4.5).

### 4.3. Contraindicaciones

Este medicamento no se debe usar:

- en pacientes con hipersensibilidad a levofloxacino u otras quinolonas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- en pacientes con epilepsia,
- en pacientes con antecedentes de trastornos del tendón relacionados con la administración de fluoroquinolonas,
- en niños o adolescentes en fase de crecimiento,
- durante el embarazo,
- en mujeres en periodo de lactancia.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe evitar el uso de levofloxacino en pacientes que hayan experimentado con anterioridad reacciones adversas graves con el uso de medicamentos que contienen quinolonas o fluoroquinolonas (ver sección 4.8). El tratamiento de estos pacientes con levofloxacino solo se debe iniciar en ausencia de opciones terapéuticas alternativas y después de una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo (ver también sección 4.3).

#### *Riesgos de resistencia*

*S.aureus* resistente a meticilina (SARM) con mucha probabilidad presenta co-resistencia a fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino. Por lo tanto no se recomienda levofloxacino para el tratamiento de infecciones por SARM conocidas o sospechadas a no ser que los resultados de laboratorio hayan confirmado la sensibilidad del organismo a levofloxacino (y los agentes antibacterianos recomendados habitualmente para el tratamiento de infecciones por SARM sean considerados inadecuados).

Levofloxacino se puede utilizar en el tratamiento de la Sinusitis Bacteriana Aguda y de la Exacerbación Aguda de la Bronquitis Crónica cuando estas infecciones se hayan diagnosticado adecuadamente.

La resistencia a fluoroquinolonas de *E.coli* -el microorganismo más comúnmente implicado en infecciones del tracto urinario- varía en la Unión Europea. Los prescriptores deben tener en cuenta las tasas de resistencia local en *E.coli* a fluoroquinolonas.

Ántrax por inhalación: el uso en humanos se basa en los datos de sensibilidad del *Bacillus anthracis in vitro* y en datos procedentes de experimentación animal junto con datos limitados en humanos. Los médicos prescriptores deben referirse a documentos consensuados tanto nacional y/o internacionalmente en cuanto al tratamiento del ántrax.

#### *Reacciones adversas graves incapacitantes, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles*

Se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves incapacitantes, de duración prolongada (persistentes durante meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a diferentes y, en

ocasiones, múltiples sistemas corporales (musculoesquelético, nervioso, psiquiátrico y sensorial) en pacientes que recibieron 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 levofloxacino, y se indicará a los pacientes que contacten con su médico.

#### *Tendinitis y rotura de tendones*

Se pueden producir tendinitis y rotura de tendones (especialmente, pero no únicamente limitada, al tendón de Aquiles), a veces bilateral, ya en las primeras 48 horas desde el inicio del tratamiento con quinolonas y fluoroquinolonas, y se han notificado casos hasta varios meses después de interrumpir el mismo. El riesgo de tendinitis y rotura de tendones se encuentra aumentado en los pacientes de edad avanzada, en los pacientes con insuficiencia renal, en pacientes que han recibido trasplantes de órganos sólidos, en pacientes tratados con dosis diarias de 1000 mg, y en los pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de corticosteroides.

Ante el primer signo de tendinitis (por ej., tumefacción dolorosa, inflamación), se debe interrumpir el tratamiento con levofloxacino y se debe considerar un tratamiento alternativo. Se deben tratar de manera apropiada (por ej., inmovilización) la(s) extremidad(es) afectada(s). No se deben utilizar corticosteroides si se producen signos de tendinopatía.

#### *Mioclónia*

Se han notificado casos de mioclónia en pacientes que reciben levofloxacino (ver sección 4.8). El riesgo de mioclónia aumenta en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal si la dosis de levofloxacino no se ajusta según el aclaramiento de creatinina. La administración de levofloxacino se debe interrumpir inmediatamente ante la primera aparición de mioclónia y se debe iniciar el tratamiento adecuado

#### *Enfermedad asociada a Clostridium difficile*

La diarrea, particularmente si es intensa, persistente y/o sanguinolenta, durante o tras el tratamiento con levofloxacino (incluyendo varias semanas después del tratamiento), podría ser síntoma de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD). La gravedad de la EACD puede variar desde leve a amenazante para la vida, cuya forma más grave es la colitis pseudomembranosa (ver sección 4.8). Por lo tanto es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea grave durante o después del tratamiento con levofloxacino. En caso de sospecha o de confirmación de EACD, se debe suspender inmediatamente la administración de levofloxacino y los pacientes deberán iniciar el tratamiento apropiado lo antes posible. En esta situación clínica se encuentran contraindicados los medicamentos que inhiben el peristaltismo.

#### *Pacientes con predisposición convulsiva*

Las quinolonas pueden disminuir el umbral epiléptico y pueden desencadenar convulsiones. Levofloxacino está contraindicado en pacientes con antecedentes de epilepsia (ver sección 4.3) y, al igual que con otras quinolonas, se debe utilizar con extrema precaución en los pacientes predispuestos a presentar convulsiones o en tratamiento concomitante con principios activos que disminuyan el umbral convulsivo cerebral, como la teofilina (ver sección 4.5). En el caso de crisis convulsivas (ver sección 4.8), se deberá suspender el tratamiento con levofloxacino.

#### *Pacientes con deficiencia en la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa*

Los pacientes con defectos latentes o manifiestos en la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden tener una mayor tendencia a presentar reacciones hemolíticas cuando son tratados con agentes

antibacterianos quinolónicos. Por lo tanto, en caso de tener que usar levofloxacino en estos pacientes, debe monitorizarse la posible aparición de hemólisis.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

La dosis de levofloxacino deberá ajustarse en los pacientes con insuficiencia renal dado que levofloxacino se elimina fundamentalmente por los riñones (ver sección 4.2).

#### *Reacciones de hipersensibilidad*

Levofloxacino puede causar reacciones de hipersensibilidad graves y potencialmente mortales (por ej. angioedema hasta shock anafiláctico), ocasionalmente tras la administración de la primera dosis (ver sección 4.8). Los pacientes deben interrumpir el tratamiento inmediatamente y contactar con su médico o acudir a urgencias, los cuales tomarán las medidas urgentes necesarias.

#### *Reacciones adversas cutáneas graves*

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés) incluyendo la necrólisis epidérmica tóxica (NET: también conocida como síndrome de Lyell), el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y el síndrome de reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con levofloxacino, que pueden ser amenazantes para la vida o mortales (ver sección 4.8). En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos o síntomas que sugieran la aparición de estas reacciones, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento con levofloxacino y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SJS, NET o DRESS con el uso de levofloxacino, no se debe reiniciar el tratamiento con levofloxacino en este paciente en ningún momento.

#### *Alteraciones de la glucemia*

Como ocurre con todas las quinolonas, se han notificado alteraciones en la glucosa en sangre, incluyendo tanto hipoglucemia como hiperglucemia, normalmente en pacientes diabéticos que reciben tratamiento concomitante con agentes hipoglucemiantes orales (por ej., glibenclamida) o con insulina. Se han notificado casos de coma hipoglucémico. En pacientes diabéticos, se recomienda un estrecho seguimiento de la glucosa en sangre (ver sección 4.8).

#### *Prevención de la fotosensibilización*

Se ha notificado fotosensibilización con levofloxacino (ver sección 4.8). Se recomienda que los pacientes no se expongan innecesariamente a la luz solar potente o a los rayos UV artificiales (por ej., lámparas solares, solárium), durante el tratamiento y las 48 horas siguientes a la interrupción del mismo, a fin de prevenir la fotosensibilización.

#### *Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K*

Debido al posible aumento en las pruebas de coagulación (PT/INR) y/o de la hemorragia en pacientes tratados con levofloxacino, en combinación con un antagonista de la vitamina K (por ej., warfarina), cuando estos fármacos se administren concomitantemente, se deberán controlar las pruebas de la coagulación (ver sección 4.5).

#### *Reacciones psicóticas*

Se han notificado reacciones psicóticas en pacientes que reciben quinolonas, incluido levofloxacino. En casos muy raros, han derivado en pensamientos suicidas y comportamiento autolesivo, a veces después de

una dosis única de levofloxacin (ver sección 4.8). En el caso que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir el tratamiento con levofloxacin y se deben tomar las medidas apropiadas. Se recomienda precaución si levofloxacin se administra a pacientes psicóticos o a pacientes con historial de enfermedad psiquiátrica.

### *Prolongación del intervalo QT*

Las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin, deben usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT, tales como, por ejemplo:

- síndrome congénito de intervalo QT largo
- uso concomitante de medicamentos de los que se conozca su capacidad de prolongar el intervalo QT (por ej., antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos)
- desequilibrio electrolítico no corregido (por ej., hipopotasemia, hipomagnesemia)
- enfermedad cardíaca (por ej., insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, bradicardia).

Los pacientes de edad avanzada y las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Por lo tanto, se debe tener cuidado cuando se usan las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin, en estas poblaciones. Ver secciones 4.2 *Población de edad avanzada*, 4.5, 4.8 y 4.9.

### *Neuropatía periférica*

En pacientes tratados con quinolonas y fluoroquinolonas se han notificado casos de polineuropatía sensitiva o sensitivo-motora que dieron lugar a parestesia, hipoestesia, disestesia o debilidad. Se debe indicar a los pacientes en tratamiento con levofloxacin que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía, tales como dolor, quemazón, hormigueo, entumecimiento o debilidad, para prevenir el desarrollo de una afección potencialmente irreversible (ver sección 4.8).

### *Alteraciones hepatobiliares*

Se han notificado casos de necrosis hepática hasta insuficiencia hepática fulminante en pacientes que reciben levofloxacin, principalmente en pacientes con enfermedades de base graves, por ej., sepsis (ver sección 4.8). Se debe avisar a los pacientes para que suspendan el tratamiento y contacten con su médico si presentan signos y síntomas de enfermedad hepática, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso a la palpación.

### *Exacerbación de la miastenia gravis*

Las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin, tienen actividad bloqueadora neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis. Se ha asociado la aparición de reacciones adversas graves después de la comercialización, incluyendo muertes y la necesidad de soporte respiratorio con el uso de fluoroquinolonas en pacientes con miastenia gravis. Levofloxacin no está recomendado en pacientes con antecedentes conocidos de miastenia gravis.

### *Trastornos oculares*

Se debe consultar inmediatamente a un oculista si se deteriora la visión o se experimenta cualquier otro efecto en los ojos (ver secciones 4.7 y 4.8).

### *Sobreinfección*

El uso de levofloxacin, especialmente en tratamientos prolongados, puede ocasionar una proliferación de microorganismos no sensibles. Si durante la terapia, se produce la sobreinfección, se deberán tomar las medidas apropiadas.

### *Interferencias con pruebas analíticas*

En pacientes tratados con levofloxacin, la determinación de opiáceos en orina puede dar resultados falsos positivos. Puede ser necesario confirmar el resultado positivo a opiáceos por algún otro método más específico.

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

#### *Diseción y aneurisma aórticos y regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas*

En estudios epidemiológicos se ha notificado un aumento del riesgo de diseción y aneurisma aórticos, especialmente en pacientes de edad avanzada, y de regurgitación de válvulas mitral y aórtica después de la ingestión de fluoroquinolonas. Se han notificado casos de diseción o aneurisma aórticos, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas (ver sección 4.8).

Por consiguiente, las fluoroquinolonas sólo se deben utilizar tras una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo y tras considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad por aneurisma o enfermedades congénitas de las válvulas cardíacas, en pacientes con un diagnóstico de diseción o aneurisma aórticos previos o enfermedades de las válvulas cardíacas, o en presencia de otros factores de riesgo o trastornos que predispongan a:

- Tanto para la diseción y aneurisma aórticos como para la regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (por ejemplo, trastornos del tejido conjuntivo como el síndrome de Marfan o de Ehlers-Danlos, el síndrome de Turner, enfermedad de Behçet, hipertensión y artritis reumatoide); o
- diseción y aneurisma aórticos (por ejemplo, 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 diseción 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.

#### *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 (ver sección 4.8). 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.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Efectos de otros medicamentos sobre MONOFLOX

*Sales de hierro, sales de zinc, antiácidos que contienen magnesio o aluminio, didanosina*

La absorción de levofloxacinó disminuye significativamente cuando se administran concomitantemente con este medicamento, sales de hierro o antiácidos que contienen magnesio o aluminio, o didanosina (*sólo formulaciones de didanosina con aluminio o magnesio que contengan agentes tampón*). La administración concomitante de fluoroquinolonas con multivitámicos que contienen zinc parece reducir la absorción de las mismas por vía oral. Se recomienda que no se tomen preparados que contengan cationes divalentes o trivalentes, como sales de hierro, sales de zinc o antiácidos que contengan magnesio o aluminio, o didanosina (*sólo formulaciones de didanosina con aluminio o magnesio que contengan agentes tampón*) durante las 2 horas anteriores o posteriores a la administración de este medicamento (ver sección 4.2). Las sales de calcio tienen un efecto mínimo en la absorción oral de levofloxacinó.

#### *Sucralfato*

La biodisponibilidad de este medicamento disminuye significativamente cuando se administra junto a sucralfato. En caso de que el paciente deba recibir ambos fármacos sucralfato y este medicamento, se recomienda administrar el sucralfato 2 horas después de la administración de este medicamento (ver sección 4.2).

#### *Teofilina, fenbufeno o fármacos antiinflamatorios no esteroideos similares*

No se hallaron interacciones farmacocinéticas entre levofloxacinó y teofilina en ningún estudio clínico. Sin embargo, puede producirse una marcada disminución del umbral convulsivo cuando se administran concomitantemente quinolonas con teofilina, con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o con otros agentes que disminuyen dicho umbral.

Las concentraciones de levofloxacinó fueron aproximadamente un 13 % más elevadas en presencia de fenbufeno que cuando se administró levofloxacinó solo.

#### *Probenecid y cimetidina*

Probenecid y cimetidina tienen un efecto estadísticamente significativo en la eliminación de levofloxacinó. El aclaramiento renal de levofloxacinó se redujo por cimetidina (24 %) y probenecid (34 %). Esto se debe a que ambos medicamentos pueden bloquear la secreción tubular renal de levofloxacinó. No obstante, para las dosis probadas en el estudio, las diferencias estadísticamente significativas en la cinética probablemente sean de escasa relevancia clínica.

Se debe tener precaución al administrar levofloxacinó conjuntamente con medicamentos que afecten a la secreción tubular renal como probenecid y cimetidina, especialmente en pacientes con alteraciones de la función renal.

#### *Otra información relevante*

Estudios de farmacología clínica han demostrado que la farmacocinética de levofloxacinó no se vio afectada en ningún grado clínicamente relevante cuando se administraba levofloxacinó junto con los siguientes medicamentos: carbonato cálcico, digoxina, glibenclamida, ranitidina.

### Efecto de MONOFLOX sobre otros medicamentos

#### *Ciclosporina*

La semivida de ciclosporina se incrementó en un 33 %, cuando se administró conjuntamente con levofloxacinó.

#### *Antagonistas de la vitamina K*

Se han notificado incrementos en las pruebas de coagulación (PT/INR) y/o sangrado que pueden ser graves, en pacientes tratados con levofloxacinó en combinación con un antagonista de la vitamina K (por ej., warfarina). Por lo tanto, se deben controlar las pruebas de coagulación en aquellos pacientes que estén en tratamiento con antagonistas de la vitamina K (ver sección 4.4).

### *Fármacos con capacidad de prolongar el intervalo QT*

Levofloxacin, así como otras fluoroquinolonas, se deben usar con precaución en pacientes que estén recibiendo otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT (por ej., antiarrítmicos clase IA y III, antidepressivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) (ver sección 4.4 Prolongación del intervalo QT).

### *Otra información relevante*

En un estudio de interacción farmacocinética, levofloxacin no afectó a la farmacocinética de teofilina (sustrato de sondeo para CYP1A2), lo cual indica que levofloxacin no es un inhibidor de CYP1A2.

### **Otras formas de interacción**

#### **Alimentos**

No se producen interacciones clínicamente relevantes con los alimentos. Por tanto, este medicamento puede administrarse sin necesidad de tener en cuenta la ingesta de alimentos.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### *Embarazo*

Se dispone de datos limitados acerca del uso de levofloxacin en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos respecto a la toxicidad reproductora (ver sección 5.3). Sin embargo, no se debe utilizar levofloxacin en mujeres embarazadas, debido a la ausencia de datos en humanos y a los datos experimentales que sugieren el riesgo de lesión por fluoroquinolonas sobre los cartílagos que soportan peso de los organismos en desarrollo (ver secciones 4.3 y 5.3).

##### *Lactancia*

Este medicamento está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia. No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de levofloxacin en la leche humana; sin embargo, otras fluoroquinolonas se excretan a la leche materna. Levofloxacin no debe utilizarse en mujeres en periodo de lactancia, debido a la ausencia de datos en humanos y a los datos experimentales que sugieren el riesgo de lesión por fluoroquinolonas sobre los cartílagos que soportan peso de los organismos en desarrollo (ver secciones 4.3 y 5.3).

##### *Fertilidad*

Levofloxacin no causó alteración de la fertilidad o de la función reproductora en ratas.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Algunas reacciones adversas (por ej., mareo/vértigo, somnolencia, alteraciones visuales) pueden alterar la capacidad de los pacientes para concentrarse y reaccionar y, por tanto, constituir un riesgo en aquellas situaciones en las que estas capacidades sean especialmente importantes (por ej., al conducir un vehículo 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 8.300 pacientes y en la amplia experiencia post-comercialización.

Las frecuencias están definidas según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Infecciones fúngicas incluyendo infección por Cándida Resistencia a patógenos		
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		Leucopenia Eosinofilia	Trombocitopenia Neutropenia	Insuficiencia de la médula ósea, incluyendo anemia aplásica, pancitopenia agranulocitosis anemia hemolítica
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Angioedema Hipersensibilidad (ver sección 4.4)	Shock anafiláctico <sup>a</sup> Shock anafilactoide <sup>a</sup> (ver sección 4.4)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Anorexia	Hipoglucemia particularmente en pacientes diabéticos (ver sección 4.4)	Hiperoglucemia Coma hipoglucémico (ver sección 4.4)
<b>Trastornos endocrinos</b>			Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	
<b>Trastornos psiquiátricos*</b>	Insomnio	Ansiedad Estado de confusión Nerviosismo	Reacciones psicóticas (con, por ej., alucinaciones, paranoia) Depresión Agitación Sueños anómalos Pesadillas	Reacciones psicóticas con comportamiento autolesivo, incluyendo ideas suicidas o intentos de suicidio (ver sección 4.4) Manía
<b>Trastornos del sistema nervioso*</b>	Cefalea Mareo	Somnolencia Temblor	Convulsiones (ver secciones	Neuropatía periférica

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	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)
		Disgeusia	4.3 y 4.4) Parestesia	sensitiva (ver sección 4.4) Neuropatía periférica sensitivo-motora (ver sección 4.4) Parosmia incluyendo anosmia Discinesia Trastorno extrapiramidal Ageusia Síncope Hipertensión intracraneal benigna Mioclonía
<b>Trastornos oculares*</b>			Alteraciones visuales tales como visión borrosa (ver sección 4.4)	Pérdida transitoria de la visión (ver sección 4.4), Uveítis
<b>Trastornos del oído y del laberinto*</b>		Vértigo	Tinnitus	Pérdida de audición Deficiencia auditiva
<b>Trastornos cardíacos**</b>			Taquicardia, Palpitaciones	Taquicardia ventricular que puede resultar en parada cardíaca Arritmia ventricular y Torsades de Pointes (notificados predominantemente en pacientes con factores de riesgo de prolongación QT), intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (ver secciones 4.4 y 4.9)
<b>Trastornos vasculares**</b>	<i>Aplica solo a forma IV:</i>		Hipotensión	

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	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)
	Flebitis			
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Disnea		Broncoespasmo Neumonía alérgica
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea Vómitos Náuseas	Dolor abdominal Dispepsia Flatulencia Estreñimiento		Diarrea - hemorrágica, que en casos muy raros, puede ser indicativa de enterocolitis, incluyendo colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4) Pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Aumento de enzimas hepáticas (ALT/AST, fosfatasa alcalina, GGT)	Aumento de bilirrubina en sangre		Ictericia y daño hepático grave, incluyendo casos con insuficiencia hepática aguda fulminante, principalmente en pacientes con enfermedades graves subyacentes (ver sección 4.4) Hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo b</b>		Exantema Prurito Urticaria Hiperhidrosis	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4), erupción fija medicamentosa.	Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Reacción de fotosensibilidad (ver sección 4.4) Vasculitis leucocitoclástica Estomatitis Hiperpigmentación de la piel
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*</b>		Artralgia Mialgia	Trastornos del tendón (ver secciones 4.3 y 4.4) incluyendo tendinitis (por ej., tendón de	Rabdomiólisis Rotura de tendón (por ej., tendón de Aquiles) (ver secciones 4.3

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	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)
			Aquiles) Debilidad muscular, que puede ser especialmente importante en pacientes con miastenia gravis (see section 4.4)	y 4.4) Rotura de ligamento Rotura muscular Artritis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Aumento de la creatinina en sangre	Insuficiencia renal aguda (por ej., debido a nefritis intersticial)	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*</b>	<i>Aplica solo a forma IV:</i> Reacción en el sitio de administración (dolor, enrojecimiento)	Astenia	Pirexia	Dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor torácico y en las extremidades)

<sup>a</sup> Las reacciones anafilácticas y anafilactoides en ocasiones se pueden producir incluso tras la primera dosis.

<sup>b</sup> Las reacciones mucocutáneas en ocasiones se pueden producir incluso tras la primera dosis.

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

- crisis de porfiria en pacientes con porfiria.

\*Se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves, incapacitantes, de duración prolongada (incluso meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a varios, en ocasiones múltiples, sistemas orgánicos y sentidos (incluyendo reacciones tales como tendinitis, rotura de tendones, artralgia, dolor en las extremidades, alteración de la marcha, neuropatías asociadas a parestesia, depresión, fatiga, deterioro de la memoria, trastornos del sueño y deterioro de la audición, la visión, el gusto y el olfato) en relación con el uso de quinolonas y fluoroquinolonas, en algunos casos con independencia de factores de riesgo preexistentes (ver sección 4.4).

\*\*Se han notificado casos de disección y aneurisma aórticos, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

## 4.9. Sobredosis

De acuerdo con los estudios de toxicidad en animales o los estudios de farmacología clínica llevados a cabo con dosis supra-terapéuticas, los signos más importantes que cabe esperar tras una sobredosis aguda de este medicamento son síntomas del sistema nervioso central, tales como confusión, mareo, alteración de la consciencia y crisis convulsivas, aumentos del intervalo QT y alteraciones gastrointestinales como náuseas y erosiones de la mucosa.

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

En caso de que se produjera una sobredosis, se debe instituir tratamiento sintomático. Se debe llevar a cabo monitorización ECG, por la posibilidad de prolongación del intervalo QT. Pueden administrarse antiácidos para proteger la mucosa gástrica. La hemodiálisis, incluyendo diálisis peritoneal y DPCA no son efectivos para eliminar el levofloxacin del organismo. No existe un antídoto específico.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: quinolonas antibacterianas, fluoroquinolonas.

Código ATC: J01MA12

Levofloxacin es un agente antibacteriano sintético de la familia de las fluoroquinolonas y es el enantiómero S (-) de la sustancia activa racémica, ofloxacin.

#### *Mecanismo de acción*

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

#### *Relación PK/PD*

El grado de actividad bactericida de levofloxacin depende del ratio de la concentración máxima en suero (C<sub>max</sub>) o el área bajo la curva (AUC) y la concentración mínima inhibitoria (CMI).

#### *Mecanismo de resistencia*

La resistencia a levofloxacin se adquiere a través de un proceso gradual por mutaciones en el punto diana de la topoisomerasa II (ADN girasa) y en la topoisomerasa IV. Otros mecanismos de resistencia como la disminución de la permeabilidad de la membrana (común en *Pseudomonas aeruginosa*) y mecanismo de expulsión también pueden afectar la sensibilidad al levofloxacin.

Se ha observado la resistencia cruzada entre levofloxacin y otras fluoroquinolonas. Debido al mecanismo de acción, generalmente no hay resistencia cruzada entre levofloxacin y otras familias de agentes antibacterianos.

#### *Puntos de corte*

El EUCAST recomendó puntos de corte de CMI para levofloxacin, separando organismos sensibles de los microorganismos con sensibilidad intermedia, y estos últimos, de los organismos resistentes. Estos se presentan en la siguiente tabla para la determinación de CMI (mg/L).

Puntos de corte clínicos EUCAST para levofloxacin (versión 2.0, 01-01-2012)

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> <sup>1</sup>	=2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> A,B,C,G	=1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> <sup>2,3</sup>	=1 mg/l	>1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> <sup>3</sup>	=1 mg/l	>1 mg/l
Puntos de corte no relacionados con especies específicas <sup>4</sup>	=1 mg/l	>2 mg/l

<sup>1</sup> Los puntos de corte se refieren a las dosis altas de tratamiento.  
<sup>2</sup> Nivel bajo de resistencia a fluoroquinolonas (ciprofloxacino CMI de 0,12-0,5 mg/l) puede ocurrir pero no hay evidencia que esta resistencia tenga una importancia clínica en infecciones del tracto respiratorio debidas a *H. influenzae*.  
<sup>3</sup> Cepas con valores CMI por encima del punto de corte son muy raras o no se han notificado. Los tests de identificación y sensibilidad antimicrobiana en cualquier aislado deben repetirse y si el resultado se confirma, se debe enviar el aislado a un laboratorio de referencia. Hasta que no tengamos una evidencia en relación a la respuesta clínica para el aislado confirmado con CMI por encima del punto de corte actual, se deberá notificar como resistente.  
<sup>4</sup> Los puntos de corte corresponden a una dosis por vía oral de 500 mg x 1 a 500 mg x 2 y a una dosis por vía intravenosa de 500 mg x 1 a 500 mg x 2.

La prevalencia de resistencias para las especies determinadas puede variar geográficamente y con el tiempo, y es preferible la información local sobre resistencias, particularmente en el tratamiento de infecciones graves. Si fuese necesario, se debe buscar la opinión de un experto cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad de un agente en algunos tipos de infección, sea cuestionable.

### **Especies frecuentemente sensibles**

#### **Bacterias aerobias Gram-positivas**

*Bacillus anthracis*  
*Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina  
*Staphylococcus saprophyticus*  
*Streptococci*, grupo C y G  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*

#### **Bacterias aerobias Gram-negativas**

*Eikenella corrodens*  
*Haemophilus influenzae*  
*Haemophilus para-influenzae*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Pasteurella multocida*  
*Proteus vulgaris*  
*Providencia rettgeri*

#### **Bacterias anaeróbicas**

*Peptostreptococcus*

#### **Otras**

*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydophila psittaci*  
*Chlamydia trachomatis*  
*Legionella pneumophila*  
*Mycoplasma pneumoniae*  
*Mycoplasma hominis*

*Ureaplasma urealyticum*

### **Especies para las cuales una resistencia adquirida puede ser un problema**

#### **Bacterias aerobias Gram-positivas**

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina#

*Staphylococcus* spp. coagulasa negativo

#### **Bacterias aerobias Gram-negativas**

*Acinetobacter baumannii*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Providencia stuartii*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

#### **Bacterias anaeróbicas**

*Bacteroides fragilis*

### **Cepas intrínsecamente resistentes**

#### **Bacterias aerobias Gram-positivas**

*Enterococcus faecium*

# *S. aureus* resistente a meticilina es probable que presente co-resistencia a fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### **Absorción**

Levofloxacino se absorbe rápida y casi completamente, tras su administración oral, obteniéndose las concentraciones plasmáticas pico en un plazo de 1-2 horas. La biodisponibilidad absoluta es de 99-100 %.

Los alimentos afectan poco la absorción de levofloxacino.

Las condiciones del estado estacionario se alcanzan en 48 horas siguiendo un régimen de dosis de 500 mg una o dos veces al día.

### **Distribución**

Aproximadamente el 30-40 % de levofloxacino se une a las proteínas séricas.

El volumen de distribución medio de levofloxacino es aproximadamente 100 l después de una dosis única y repetida de 500 mg, lo que indica una amplia distribución en los tejidos corporales.

### **Penetración en los tejidos y fluidos corporales**

Se ha visto que levofloxacin penetra en la mucosa bronquial, fluido del revestimiento epitelial, macrófagos alveolares, tejido pulmonar, piel (líquido de la ampolla), tejido prostático y orina. Sin embargo, levofloxacin tiene una penetración pequeña en líquido cefalorraquídeo.

### Biotransformación

Levofloxacin se metaboliza muy poco, siendo sus metabolitos el demetil-levofloxacin y el *N*-óxido de levofloxacin. Estos metabolitos suponen < 5 % de la dosis y son eliminados por la orina. Levofloxacin es estereoquímicamente estable y no sufre inversión quiral.

### Eliminación

Levofloxacin 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).

El aclaramiento corporal total medio de levofloxacin después de una única dosis de 500 mg fue de  $175 \pm 29,2$  mL/m<sup>2</sup>.

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

### Linealidad

Levofloxacin presenta una farmacocinética lineal en el rango de 50 a 1.000 mg.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

La insuficiencia renal influye sobre la farmacocinética de levofloxacin. Con la disminución de la función renal, disminuyen la eliminación y aclaramiento renales, y aumenta la semivida de eliminación, según la siguiente tabla:

Farmacocinética en insuficiencia renal para una dosis única de 500 mg

Cl <sub>cr</sub> [ml/min]	< 20	20 - 49	50 - 80
Cl <sub>R</sub> [ml/min]	13	26	57
t <sub>1/2</sub> [h]	35	27	9

#### *Pacientes de edad avanzada*

No existen diferencias significativas en la farmacocinética de levofloxacin entre los sujetos jóvenes y de edad avanzada, excepto las asociadas a las diferencias en el aclaramiento de creatinina.

#### *Diferencias por sexo*

En los análisis separados para hombres y mujeres se observaron diferencias por sexo pequeñas o insignificantes en la farmacocinética de levofloxacin entre los dos sexos. No hay evidencia de que estas diferencias entre los dos sexos sean de relevancia clínica.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

No hay datos preclínicos que revelen un especial riesgo en humanos basándose en los estudios convencionales de toxicidad de dosis única, toxicidad a dosis repetida, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva y del desarrollo.

Levofloxacin no produjo efectos sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas y su único efecto sobre el feto fue un retraso de su maduración como resultado de la toxicidad del producto sobre las madres.

Levofloxacin no indujo mutaciones génicas en células bacterianas o de mamífero, pero indujo 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* (tests del micronúcleo, de intercambio de cromátidas hermanas, de síntesis de ADN no programada, y letal dominante) no mostraron ningún tipo de potencial genotóxico.

Estudios en ratón mostraron que levofloxacin tiene actividad fototóxica solo a dosis muy elevadas. Levofloxacin no mostró ningún potencial genotóxico en un ensayo de fotomutagenicidad y redujo el desarrollo de tumores en un estudio de fotocarcinogénesis.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

MONOFLOX 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG contienen los siguientes excipientes:

#### Núcleo del comprimido

Crospovidona

Hipromelosa

Celulosa microcristalina

Estearato de magnesio

Sílice coloidal anhidra

Ácido esteárico

Talco

#### Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E 171)

Macrogol 6000

Óxido de hierro amarillo (E 172)

Óxido de hierro rojo (E 172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Los comprimidos recubiertos están en el interior de un blíster de PVC/aluminio.

Los formatos disponibles para los comprimidos de 500 mg son de 7 y 14 comprimidos.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La línea de rotura permite ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia 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**

ARAFARMA GROUP, S.A.,  
C/ Fray Gabriel de San Antonio, 6-10,  
Pol. Ind. del Henares,  
19180-Marchamalo,  
(Guadalajara) España.

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Julio 2019

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

09/2024