

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levendex 1 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de colirio en solución contiene fosfato sódico de dexametasona equivalente a 1 mg de dexametasona y levofloxacino hemihidrato equivalente a 5 mg de levofloxacino.

Una gota (en torno a 30 microlitros) contiene aproximadamente 0,03 mg de dexametasona y 0,150 mg de levofloxacino

#### Excipientes con efecto conocido:

Un ml de colirio en solución contiene 0,05 mg de cloruro de benzalconio y una gota contiene aproximadamente 0,0015 mg de cloruro de benzalconio.

Un ml de colirio en solución contiene 4,01 mg de fosfatos y una gota contiene 0,12 mg de fosfatos.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución (colirio).

Solución transparente, de color amarillo verdoso, prácticamente libre de partículas, con un pH de 7,0-7,4 y una osmolalidad de 270-330 mOsm/kg. Las gotas liberadas se ven transparentes e incoloras.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Dexametasona / levofloxacino colirio en solución está indicado para la prevención y el tratamiento de la inflamación, así como para la prevención de infecciones asociadas a las intervenciones quirúrgicas de cataratas en adultos.

Se deben tener presentes las pautas oficiales de uso adecuado de agentes antibacterianos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Una gota instilada en el saco conjuntival tras la intervención cada 6 horas. La duración del tratamiento es de 7 días. Se debe tomar la precaución de no interrumpir el tratamiento antes de tiempo.

Si se omite una dosis, el tratamiento debe continuar con la dosis siguiente tal como estaba prevista.

Es recomendable volver a evaluar al paciente con el fin de valorar la necesidad de seguir administrando colirios de corticosteroides como tratamiento único al cabo de una semana de tratamiento con el colirio Levendex. La duración de este tratamiento dependerá de los factores de riesgo del paciente y del resultado de la intervención quirúrgica, y el médico debe determinarla en función de los resultados microscópicos de una lámpara de hendidura y de la gravedad del cuadro clínico. El tratamiento de seguimiento con un colirio esteroideo no debe exceder, por lo general, de 2 semanas. No obstante, se debe tomar la precaución de no interrumpir el tratamiento antes de tiempo.

##### *Población pediátrica:*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Levendex en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

No se recomienda usar Levendex en niños y adolescentes menores de 18 años.

#### *Pacientes de edad avanzada:*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

#### *Uso con insuficiencia renal/hepática*

No se ha estudiado Levendex en pacientes con insuficiencia renal/hepática, por lo que Levendex debe utilizarse con precaución en dichos pacientes.

#### Forma de administración

Vía oftálmica.

Se debe administrar una gota en el canto lateral al tiempo que se aplica presión en el canto medial con el fin de evitar el drenaje de las gotas.

Se debe indicar a los pacientes que deben lavarse las manos antes de usar el medicamento y evitar que la punta del envase entre en contacto con el ojo o con las estructuras circundantes, ya que esto podría lesionar el ojo.

También se debe advertir a los pacientes que las soluciones oculares, si no se manejan debidamente, se pueden contaminar con bacterias comunes que suelen provocar infecciones oculares. El uso de soluciones contaminadas puede dañar gravemente el ojo, de lo cual podría derivarse una pérdida de visión.

La oclusión nasolagrimal mediante compresión de los conductos lagrimales puede reducir la absorción sistémica.

En caso de estar recibiendo tratamiento concomitante con otros colirios en solución, las aplicaciones deben espaciarse 15 minutos.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo levofloxacino o a otras quinolonas, a la dexametasona o a otros corticosteroides, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- Queratitis por Herpes simplex, varicela y otras enfermedades víricas de la córnea y la conjuntiva;
- Infecciones micobacterianas del ojo causadas, entre otros agentes, por bacilos acidorresistentes como pueden ser *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* o *Mycobacterium avium*;
- Afecciones micóticas de las estructuras oculares;
- Infección purulenta no tratada del ojo.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### *Efectos oculares:*

Dexametasona / levofloxacino es solo para uso ocular. Dexametasona / levofloxacino no se debe inyectar por debajo de la conjuntiva. La solución no se debe introducir directamente en la cámara anterior del ojo. El uso prolongado puede producir resistencia a los antibióticos, lo cual daría lugar a la proliferación excesiva de organismos no sensibles, hongos incluidos. Si se produce una infección, se debe interrumpir este tratamiento y seguir uno alternativo. Cuando así lo dicte el juicio clínico, se debe examinar al paciente sirviéndose de medios de ampliación, como puede ser biomicroscopía con lámpara de hendidura, y, en los casos en que proceda, con tinción con fluoresceína.

El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos puede dar lugar a hipertensión ocular/glaucoma, pero esto es poco probable que ocurra cuando se utiliza dexametasona / levofloxacino durante el periodo de tratamiento recomendado (7 días). En cualquier caso, es aconsejable medir con frecuencia la presión intraocular. El riesgo de un aumento de la presión intraocular provocado por el uso de corticosteroides es mayor en pacientes predispuestos (p. ej. diabetes).

Con el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos pueden darse casos de alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe estudiarse la opción de derivar al paciente a un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas asociadas a complicaciones de una intervención quirúrgica de cataratas, la aparición de glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CRSC), de la cual se han dado casos tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Los corticosteroides oftálmicos por vía tópica pueden ralentizar la cicatrización de heridas en la córnea. También se tiene constancia de que los AINEs oculares por vía tópica ralentizan o retrasan la cicatrización. El uso concomitante de esteroides y de AINEs oculares por vía tópica puede aumentar las probabilidades de que se produzcan estos problemas de cicatrización. En las enfermedades que provocan un adelgazamiento de la córnea o la esclerótica, se tiene constancia de que ha habido casos de perforación con el uso de corticosteroides tópicos.

#### *Efectos sistémicos*

Se ha asociado el uso de las fluoroquinolonas a reacciones de hipersensibilidad, incluso después de una sola dosis. Si se produce una reacción alérgica al levofloxacin, interrumpa el uso del medicamento.

Con el tratamiento con fluoroquinolonas sistémicas puede darse inflamación y rotura de los tendones, en especial en pacientes mayores y en pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides. Por tanto, se debe tener precaución y se debe interrumpir el tratamiento con dexametasona / levofloxacin al primer signo de inflamación de un tendón (ver sección 4.8).

El síndrome de Cushing y/o supresión suprarrenal asociados con la absorción sistémica de dexametasona ocular puede darse tras un tratamiento continuo intensivo o de larga duración en pacientes predispuestos, incluidos niños y pacientes tratados con inhibidores de CYP3A4 (incluidos el ritonavir y el cobicistat). En estos casos, el tratamiento se debe descontinuar progresivamente.

#### *Efectos sobre el sistema inmunitario*

El uso prolongado (se observa generalmente antes de que transcurran 2 semanas de tratamiento) puede dar lugar también a infecciones oculares secundarias (bacterianas, víricas o micóticas) derivadas de la supresión de la respuesta del huésped o del retraso en la cicatrización. Además, los corticosteroides oculares por vía tópica pueden fomentar, agravar o enmascarar los signos y síntomas de las infecciones oculares provocadas por microorganismos oportunistas. La incidencia de estas afecciones es escasa cuando el tratamiento con corticosteroides es a corto plazo, como el que se recomienda con dexametasona / levofloxacin.

#### *Excipientes*

##### *Cloruro de benzalconio:*

Este medicamento contiene 0,05 mg de cloruro de benzalconio en cada ml equivalente a 0,0015 mg / gota. El cloruro de benzalconio puede producir irritación ocular y alterar el color de las lentes de contacto blandas.

Se han notificado casos de queratopatía puntiforme y/o queratopatía ulcerativa tóxica producidos por el cloruro de benzalconio. Puesto que este medicamento contiene cloruro de benzalconio, se aconseja un seguimiento cuidadoso de aquellos pacientes que padezcan ojo seco y que utilicen el producto con frecuencia o durante periodos prolongados; o en aquellas condiciones en las que la córnea esté comprometida.

Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

Después de una intervención quirúrgica de cataratas, los pacientes no deben llevar lentes de contacto durante el tratamiento con dexametasona / levofloxacin.

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

No se han realizado estudios de interacciones.

Dado que las concentraciones máximas en plasma del levofloxacin y la dexametasona tras la administración ocular son, como mínimo, 1.000 veces inferiores a las que se conocen tras el uso de dosis normales por vía oral, es poco probable que las interacciones con otros productos de uso sistémico tengan relevancia clínica.

El uso concomitante de probenecid, cimetidina o ciclosporina junto con levofloxacino ha alterado algunos parámetros farmacocinéticos del levofloxacino, pero no en un grado clínicamente significativo.

El uso concomitante de esteroides por vía tópica y de AINEs también por vía tópica puede aumentar las posibilidades de que haya problemas de cicatrización en la córnea.

Los inhibidores de CYP3A4 (incluidos el ritonavir y el cobicistat) pueden reducir la eliminación de dexametasona, lo cual aumentaría los efectos. Se debe evitar esta combinación salvo cuando el beneficio compense el aumento del riesgo de efectos adversos por el uso de corticosteroides sistémicos, en cuyo caso se debe vigilar si los pacientes presentan efectos derivados de dicho uso.

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

##### *Embarazo*

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de la dexametasona y el levofloxacino en mujeres embarazadas. Los corticosteroides atraviesan la placenta. El uso prolongado o repetido de corticosteroides durante el embarazo se ha asociado a un aumento del riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y riesgo de hipertensión, trastornos vasculares y resistencia a la insulina en la edad adulta. A los bebés nacidos de madres que hayan recibido dosis importantes de corticosteroides durante el embarazo se les debe observar con atención en busca de signos de hipoadrenalismo. En estudios en animales con corticosteroides se han observado efectos teratógenos y de toxicidad para la función reproductora (entre ellos, paladar hendido; ver sección 5.3).

Dado que no se puede excluir una exposición relevante a corticosteroides sistémicos tras la administración ocular, no se recomienda el tratamiento con dexametasona / levofloxacino durante el embarazo y, en especial durante los tres primeros meses, solamente debe administrarse tras una valoración cuidadosa de la relación beneficio/riesgo.

##### *Lactancia*

Los corticosteroides sistémicos y el levofloxacino se excretan en la leche materna. No se dispone de datos que indiquen si se transfieren cantidades relevantes de dexametasona a la leche materna y que puedan producir efectos clínicos en el niño. No se puede excluir el riesgo para el lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con dexametasona / levofloxacino tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

##### *Fertilidad*

Los corticosteroides de administración sistémica pueden perjudicar la fertilidad masculina y femenina al influir en la secreción hormonal del hipotálamo y la glándula pituitaria, así como también en la gametogénesis de los testículos y los ovarios. Se desconoce si la dexametasona perjudica la fertilidad humana después del uso ocular.

El levofloxacino no ha perjudicado la fertilidad de las ratas a exposiciones considerablemente superiores a la exposición máxima en humanos tras la administración ocular.

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

Al igual que con cualquier colirio, la visión borrosa pasajera u otras alteraciones visuales pueden afectar a la capacidad de conducir o de utilizar máquinas. Si el paciente sufre visión borrosa, debe esperar a que la visión vuelva a ser nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

#### **4.8. Reacciones adversas**

##### *Resumen de características de seguridad*

Se ha tratado a 438 pacientes con dexametasona / levofloxacino en varios estudios clínicos. No se ha dado ninguna reacción adversa grave. Las reacciones adversas sin gravedad de las que se conocen más casos son irritación ocular, hipertensión ocular y cefalea.

### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes se han notificado con dexametasona / levofloxacino durante varios ensayos clínicos en los que se inscribieron pacientes que se habían sometido a una intervención quirúrgica de cataratas (dentro de cada grupo de frecuencias se presentan las reacciones adversas en orden de frecuencia descendente).

La frecuencia de posibles reacciones adversas que figura a continuación se ha definido mediante la convención siguiente:

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	$\leq 1/10.000$
no conocida	La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

### Levendex (combinación de levofloxacino/dexametasona)

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Cefalea, disgeusia.
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Irritación ocular, sensación anormal en el ojo, hipertensión ocular.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Prurito.
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Presión intraocular aumentada. (*)
(*) > 6 mmHg, lo que implica un aumento significativo de la presión intraocular		

A continuación, se incluye una lista con las reacciones adversas que se han observado con cualquiera de los principios activos oftálmicos (levofloxacino o dexametasona) y que también pueden darse con dexametasona / levofloxacino:

### Levofloxacino

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones alérgicas extraoculares, incluida erupción cutánea.
	Muy raras	Anafilaxia.
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Cefalea.
Trastornos oculares	Frecuentes	Ardor ocular, visión disminuida y fibrillas mucosas.
	Poco frecuentes	Párpados adheridos, quemosis, reacción papilar de la conjuntiva, edema palpebral, molestia ocular, picor ocular, dolor ocular, hiperemia conjuntival, folículos conjuntivales, sequedad ocular, eritema palpebral y fotofobia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Rinitis.
	Muy raras	Edema laríngeo.

## Dexametasona

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Aumento de la presión intraocular.*
	Frecuentes	Molestias*, irritación*, ardor*, escozor*, picor* y visión borrosa.*
	Poco frecuentes	Reacciones alérgicas y de hipersensibilidad, cicatrización retrasada de las heridas, cataratas capsulares posteriores*, infecciones oportunistas, glaucoma.*
	Muy raras	Conjuntivitis, midriasis, ptosis, uveítis causada por corticosteroides, calcificaciones corneales, queratopatía cristalina, cambios en el espesor corneal*, edema corneal, ulceración corneal y perforación corneal.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Edema facial.
Trastornos endocrinos	No conocida	Síndrome de Cushing, inhibición de las glándulas suprarrenales.
* ver sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas		

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Aumento de la presión intraocular*

Puede producirse un aumento de la presión intraocular (PIO) y glaucoma. El uso prolongado de un tratamiento con corticosteroides puede dar lugar a hipertensión/glaucoma (sobre todo en pacientes con aumento de la PIO anterior inducida por el uso de corticosteroides o con elevada PIO preexistente o glaucoma preexistente). Los niños y pacientes de edad avanzada pueden ser especialmente propensos al aumento de la PIO provocado por el uso de corticosteroides (ver sección 4.4). Los diabéticos también son más propensos a sufrir cataratas subcapsulares después de la administración prolongada de corticosteroides por vía tópica.

#### *Reacciones adversas postintervención*

Durante los ensayos clínicos se han dado casos de trastornos oculares (p. ej., edema corneal, irritación ocular, sensación anormal en el ojo, lagrimeo aumentado, astenopía, trastorno corneal, ojo seco, dolor ocular, molestia ocular, uveítis, visión borrosa, claridad visual, conjuntivitis) y náuseas. Estas reacciones suelen ser leves y pasajeras. Se ha valorado que están relacionadas con la propia intervención quirúrgica de cataratas.

#### *Posibles reacciones adversas asociadas a la córnea*

En enfermedades que provocan un adelgazamiento de la córnea, el uso tópico de corticosteroides puede provocar una perforación de la córnea en algunos casos (ver sección 4.4).

Se han notificado, de forma muy rara, casos de calcificación corneal asociados al uso de colirios que contienen fosfatos en algunos pacientes con las córneas dañadas de forma significativa.

#### *Reacciones adversas adicionales que se han observado con el uso prolongado del principio activo levofloxacino y que también pueden darse con dexametasona / levofloxacino*

Se han dado casos de roturas de tendones del hombro, la mano, el de Aquiles u otros tendones que precisaron de reparación quirúrgica o que dieron lugar a una discapacidad prolongada en pacientes que estaban recibiendo fluoroquinolonas sistémicas. Los estudios y la experiencia post comercialización de las quinolonas sistémicas indican que puede haber un riesgo mayor de este tipo de roturas en pacientes que reciben corticosteroides, sobre todo en pacientes geriátricos y en tendones sometidos a una tensión elevada, incluido el tendón de Aquiles (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**

La cantidad total de levofloxacino y dexametasona 21-fosfato en un frasco de dexametasona / levofloxacino es demasiado pequeña como para inducir efectos tóxicos tras una ingesta accidental. En caso de sobredosis por vía tópica, el tratamiento debe interrumpirse. En caso de irritación prolongada, se deben enjuagar los ojos con agua estéril.

Se desconoce la sintomatología derivada de una ingesta accidental. El médico puede plantearse proceder con un lavado gástrico o inducción del vómito.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiinflamatorios y antiinfecciosos en combinación, corticosteroides y antiinfecciosos en combinación.

Código ATC: S01C A01

Dexametasona / levofloxacino es una combinación de dos principios activos en dosis fijas: levofloxacino y dexametasona.

#### **Levofloxacino:**

##### Mecanismo de acción

El levofloxacino, el isómero L activo del ofloxacino, es un antibacteriano del tipo de las fluoroquinolonas, que inhibe las topoisomerasas bacterianas de tipo II: la ADN girasa y la topoisomerasa IV. El levofloxacino tiene como dianas preferentes la ADN girasa de las bacterias gramnegativas y la topoisomerasa IV de las bacterias grampositivas. El espectro de actividad frente a los patógenos oculares incluye microorganismos aerobios grampositivos (p. ej. *S. aureus* SASM, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, estreptococos del grupo viridans), bacterias aerobias gramnegativas (p. ej. *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, cepas aisladas en el medio extrahospitalario de *P. aeruginosa*), otros organismos (p. ej. *Chlamydia trachomatis*).

##### Mecanismos de resistencia

La resistencia bacteriana al levofloxacino puede aparecer fundamentalmente por dos mecanismos principales, que son, en concreto, un descenso en la concentración intrabacteriana de un fármaco o alteraciones en las enzimas diana de un fármaco. La alteración del sitio diana da lugar a mutaciones en los genes cromosómicos que codifican la ADN girasa (*gyrA* y *gyrB*) y la topoisomerasa IV (*parC* y *parE*, *grlA* y *grlB* en *Staphylococcus aureus*). La resistencia derivada a una concentración intrabacteriana baja del fármaco se da por causa de una alteración en las porinas de la membrana externa (*OmpF*), la cual provocaría que entraran menos fluoroquinolonas en las bacterias gramnegativas, o por las bombas de eflujo. Se ha descrito resistencia por alteraciones en los mecanismos de eflujo en neumococos (*PmrA*), estafilococos (*NorA*), anaerobios y bacterias gramnegativas. Por último, se han dado casos de resistencia plasmídica a las quinolonas (determinada por el gen *qnr*) en *Klebsiella pneumoniae* y en *E. coli*.

### Resistencia cruzada

Puede darse resistencia cruzada entre fluoroquinolonas. Las mutaciones puntuales no siempre dan lugar a resistencia clínica, pero la suma de varias mutaciones suele provocar resistencia clínica a todos los fármacos de la clase de las fluoroquinolonas. Las porinas de la membrana externa y los sistemas de eflujo con alteraciones pueden tener una especificidad amplia a los sustratos, tener como diana varias clases de antibacterianos y dar lugar a resistencia a múltiples fármacos.

### Criterios de interpretación de los antibiogramas

No existen criterios de interpretación.

## **Dexametasona:**

### Mecanismo de acción

Los corticosteroides como la dexametasona inhiben la expresión de moléculas de adhesión a células endoteliales vasculares, ciclooxigenasa I o II y citoquinas. Esta acción culmina en una reducción de la expresión de los mediadores proinflamatorios y la inhibición de la adhesión de los leucocitos circulantes al endotelio vascular, lo cual evita que migren al tejido ocular inflamado. La dexametasona tiene una actividad antiinflamatoria pronunciada a la vez que una actividad reducida de los mineralocorticoides en comparación con otros corticosteroides, y es uno de los agentes antiinflamatorios más potentes.

### Eficacia clínica

Se ha investigado la eficacia de dexametasona / levofloxacino en un estudio controlado con el fin de evaluar la no inferioridad de dexametasona / levofloxacino frente a un tratamiento de referencia con una fórmula comercial de colirio de tobramicina (0,3 %) y dexametasona (0,1 %) para la prevención y el tratamiento de la inflamación y la prevención de infecciones asociadas a intervenciones quirúrgicas de cataratas en adultos. Al investigador a cargo de evaluar los parámetros del estudio no se le informó de la asignación de tratamientos. A los pacientes que se sometieron a una intervención quirúrgica de cataratas sin complicaciones se les asignó el colirio dexametasona / levofloxacino, 1 gota 4 veces al día durante 7 días, seguido de un colirio de dexametasona al 0,1 %, 1 gota 4 veces al día, durante otros 7 días, o un colirio de referencia de tobramicina + dexametasona, 1 gota 4 veces al día durante 14 días.

Se disponía de datos de eficacia de 395 pacientes a los que se administró dexametasona / levofloxacino y de 393 pacientes a los que se administró el medicamento de referencia tras una intervención quirúrgica de cataratas. Después de 14 días de tratamiento, la proporción de pacientes sin signos de inflamación (criterio de valoración principal del estudio) en el grupo tratado con dexametasona / levofloxacino seguido de dexametasona en comparación con el grupo tratado con tobramicina + dexametasona fue de un 95,19 % frente a un 94,91 %, respectivamente. La diferencia entre las dos proporciones fue de 0,0028 (IC del 95 %: [-0,0275; 0,0331]), lo cual puso de manifiesto la no inferioridad del tratamiento a prueba frente al de referencia. Durante el estudio no se produjo ningún caso de endoftalmitis en ninguno de los grupos. Después de la intervención quirúrgica, no hubo signos de inflamación de la cámara anterior en el grupo tratado con dexametasona / levofloxacino en un 73,16 % de los pacientes el día 4, y en un 85,57 % el día 8. En el grupo con tobramicina + dexametasona, no hubo signos de inflamación de la cámara anterior en un 76,84 % de los pacientes el día 4 y en un 86,77 % el día 8. El día 4 ya no aparecía hiperemia conjuntival en un 85,75 % de los pacientes del grupo tratado con dexametasona / levofloxacino frente a un 82,19 % en el grupo con tobramicina + dexametasona, respectivamente. El conjunto de características de seguridad fue similar en ambos grupos.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de enviar los resultados de los ensayos realizados con dexametasona / levofloxacino en todos los grupos de la población pediátrica para la prevención y el tratamiento de inflamación y la prevención de infección asociada a una intervención quirúrgica de cataratas (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

La instilación ocular de dexametasona / levofloxacino da lugar a la absorción de ambos principios activos en los tejidos oculares y, en mucha menor medida, en la circulación sistémica.

Tras instilarlo en ojos de conejos, las concentraciones en plasma del levofloxacino aumentan con la dosis tanto después de una sola administración como de administraciones repetidas. En el plasma se han medido niveles bajos de fosfato sódico de dexametasona. De hecho, el fosfato sódico de dexametasona se metaboliza rápidamente *in vivo* a dexametasona, que es el metabolito activo. La exposición a la dexametasona aumenta con la dosis, y resulta evidente tras dosis repetidas con una acumulación de poca magnitud tanto de levofloxacino como de dexametasona. Tanto los niveles de levofloxacino como de dexametasona en los tejidos oculares (humor acuoso, córnea y conjuntiva) resultan ser mayores que los niveles en plasma máximos tras una sola dosis y tras dosis repetidas. En concreto, tras un tratamiento de 28 días, los niveles de levofloxacino y de dexametasona en los tejidos oculares son entre 50 y 100 veces mayores y entre 3 y 4 veces mayores que la  $C_{\text{máx}}$  en el plasma, respectivamente.

Se ha aleatorizado a 125 pacientes sometidos a una intervención quirúrgica de cataratas en 3 grupos: levofloxacino, dexametasona y dexametasona / levofloxacino. Se administró una gota de cada medicamento 90 y 60 minutos después de una paracentesis del limbo. La media de los valores observados de la concentración de levofloxacino fue de 711,899 ng/ml (IC del 95 %: 595,538; 828,260) en el grupo tratado con dexametasona / levofloxacino, frente a 777,307 ng/mL (IC del 95 %: 617,220; 937,394) cuando el levofloxacino se administró solo. Las concentraciones de levofloxacino en el humor acuoso están muy por encima de las concentraciones inhibitorias mínimas de los patógenos oculares en el espectro de actividad del levofloxacino.

Cuando se administró dexametasona / levofloxacino, la dexametasona alcanzó una concentración en el humor acuoso de 11,774 ng/ml (IC del 95 %: 9,812; 13,736) frente a 16,483 ng/ml (IC del 95 %: 13,736; 18,838) cuando la dexametasona se administró sola.

Tanto el levofloxacino como la dexametasona se eliminan mediante la orina.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad ocular con la administración repetida de una asociación en dosis fijas de levofloxacino/dexametasona durante un máximo de 28 días en conejos, se pusieron de manifiesto efectos tóxicos generalizados atribuibles a los efectos farmacológicos exagerados de la dexametasona (necrosis tubular focal y glomerulopatía con necrosis y/o depósitos hialinos en los riñones, hipertrofia hepática con inclusiones hialinas intracelulares y necrosis de células individuales, atrofia de la corteza de las glándulas suprarrenales y disminuciones de los linfocitos derivadas de la atrofia del bazo, el timo y las glándulas linfáticas).

Dichos efectos se observaron tan solo con unas exposiciones aproximadamente 3 veces mayores que las que se alcanzan a la dosis ocular humana máxima recomendada, lo cual indica una relevancia escasa para el uso clínico.

Se ha demostrado que los inhibidores de las girasas provocan trastornos de crecimiento de las articulaciones de soporte del peso en estudios con animales. Al igual que con otras fluoroquinolonas, el levofloxacino mostró efectos en los cartílagos (ampollas y cavidades) en ratas y perros tras la administración de dosis elevadas por vía oral.

### Genotoxicidad y carcinogenicidad

La dexametasona y el levofloxacino no mostraron ningún potencial genotóxico ni carcinogénico de relevancia clínica.

### Toxicidad para la reproducción

El levofloxacino no influyó en la fertilidad y tan solo perjudicó el desarrollo embrionario-fetal a exposiciones considerablemente superiores a las que se pueden alcanzar a las dosis terapéuticas oculares recomendadas en humanos. La administración tópica y sistémica de dexametasona perjudicó la fertilidad masculina y femenina y produjo efectos teratógenos, como la formación de paladar hendido, retraso en el crecimiento intrauterino y mortalidad fetal. También se observó toxicidad perinatal y postnatal de la dexametasona.

### Potencial fototóxico

En estudios con ratones, después de la administración tanto oral como intravenosa del medicamento se observó que el levofloxacinó tenía actividad fototóxica únicamente a dosis muy elevadas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato  
Hidrogenofosfato disódico dodecahidratado  
Citrato sódico  
Cloruro de benzalconio  
Hidróxido de sodio/ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

3 años.  
Desechar en un plazo de 28 días tras la primera apertura.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Frasco de polietileno de baja densidad (LDPE) de 5 ml, con un cuentagotas de LDPE y un tapón de rosca de polietileno de alta densidad (HDPE).  
Tamaños del envase: 1 frasco de 5 ml

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

La eliminación del antibiótico no utilizado o solución antibiótica residual, así como también los materiales que se hayan empleado para la administración se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

NTC S.r.l.  
Via Luigi Razza, 3  
20124 Milán, Italia

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

85306

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

Agosto 2020

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)