

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Neumax 750 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película de Neumax contiene 750 mg de levofloxacino como levofloxacino hemihidrato.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos con forma de cápsula recubiertos con película, de color blanco y ranurados en un lado. Tamaño aproximado: 19 mm (longitud) 8 mm (ancho).

La ranura no se debe utilizar para fraccionar el comprimido.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Neumax 750 mg comprimidos recubiertos con película está indicado para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en adultos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis recomendada es de 750 mg de levofloxacino (un comprimido) administrado una vez al día durante 5 días.

##### Poblaciones especiales

###### *Insuficiencia renal*

Los pacientes con aclaramiento de creatinina  $\geq 50$  mL/min no requieren ajuste de la dosis.

Los pacientes con aclaramiento de creatinina de 20 a 49 mL/min deberían recibir el medicamento con un intervalo de dosis de 48 horas.

Los pacientes con aclaramiento de creatinina  $< 20$  mL/min únicamente deberían recibir 750 mg como primera dosis de carga para cambiar después el tratamiento a levofloxacino 500 mg cada 48 horas.

###### *Insuficiencia hepática*

No se requiere ajustar la dosis ya que el levofloxacino 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 ello sea necesario teniendo en cuenta la función renal (ver sección 4.4 “Tendinitis y rotura de tendones” y “Prolongación del intervalo QT”).

#### *Población pediátrica*

Neumax 750 mg comprimidos recubiertos con película está contraindicado en población pediátrica (ver sección 4.3).

#### Forma de administración

Vía oral.

Este medicamento debe tragarse con una cantidad suficiente de líquido (p. ej. un vaso de agua).

Este medicamento se puede tomar con o sin la ingesta de alimentos.

Neumax 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 agentes tampón que contengan aluminio o magnesio*) y sucralfato, ya que su absorción podría reducirse (ver sección 4.5).

### **4.3. Contraindicaciones**

Este medicamento no debe administrarse en los casos siguientes:

- Hipersensibilidad al principio activo, a otras quinolonas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con epilepsia.
- Pacientes con antecedentes de trastornos del tendón relacionados con la administración de fluoroquinolonas.
- 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 sólo 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).

#### *Riesgo de resistencia*

*S. aureus* resistente a metilina (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).

#### *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 (musculo-esquelético, 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 levofloxacin, y debe indicarse 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 tratamiento. El riesgo de tendinitis y rotura de tendones es superior 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 de levofloxacin y en los pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de corticosteroides.

Ante el primer signo de tendinitis (p. ej. hinchazón dolorosa, inflamación), se debe interrumpir el tratamiento con levofloxacin y se debe considerar un tratamiento alternativo. Las extremidades afectadas deberán tratarse de manera adecuada (p. ej. inmovilización). No se deben utilizar corticosteroides si se producen signos de tendinopatía.

#### *Mioclónia*

Se han notificado casos de mioclónia en pacientes que reciben levofloxacin (ver sección 4.8). El riesgo de mioclónia aumenta en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal si la dosis de levofloxacin no se ajusta según el aclaramiento de creatina. La administración de levofloxacin 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 levofloxacin (incluyendo varias semanas después del tratamiento), podría ser síntoma de enfermedad asociada a la *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 levofloxacin. En caso de sospecha o de confirmación de EACD, se deberá suspender inmediatamente la administración de levofloxacin 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. Levofloxacin 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 levofloxacin.

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

Los pacientes con defectos latentes o manifiestos en la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden presentar una mayor tendencia a reacciones hemolíticas cuando son tratados con agentes antibacterianos quinolónicos. Por lo tanto, en caso de tener que usar levofloxacin en estos pacientes, debe monitorizarse la posible aparición de hemólisis.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

#### *Reacciones de hipersensibilidad*

Levofloxacin puede causar reacciones de hipersensibilidad graves y potencialmente mortales (p. 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 para tomar las medidas urgentes necesarias.

#### *Reacciones adversas cutáneas graves*

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR, 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 interrumpir 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, más frecuentemente en pacientes de edad avanzada, normalmente en pacientes diabéticos que reciben tratamiento concomitante con agentes hipoglucemiantes orales (p. 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).

Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con levofloxacino si un paciente informa de alteración de la glucosa en la sangre y se debe considerar un tratamiento antibacteriano alternativo que no sea fluoroquinolona.

#### *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 (p. 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 hemorragia en pacientes tratados con levofloxacino, en combinación con un antagonista de la vitamina K (p. 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 el levofloxacino. En casos muy raros han derivado en pensamientos suicidas y comportamiento autolesivo, a veces después de una dosis única de levofloxacino (ver sección 4.8). En caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir el tratamiento con levofloxacino inmediatamente ante los primeros signos o síntomas de estas reacciones y se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico para asesorarse. Se debe considerar un tratamiento antibacteriano alternativo que no sea fluoroquinolona, y se deben establecer las medidas apropiadas. Se recomienda precaución si se administra levofloxacino a pacientes psicóticos o con una historia de enfermedad psiquiátrica.

#### *Prolongación del intervalo QT*

Las fluoroquinolonas, incluyendo el levofloxacino, 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 (p. ej. antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos)
- desequilibrio electrolítico no corregido (p. ej. hipopotasemia, hipomagnesemia)
- enfermedad cardíaca (p. 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, el uso de fluoroquinolonas, incluyendo el levofloxacin, en estas poblaciones debe gestionarse con cuidado (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).

#### *Trastornos 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, p. 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 el levofloxacin, tienen una actividad bloqueadora neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis. En pacientes con miastenia gravis se ha asociado la aparición de reacciones adversas graves después de la comercialización, incluyendo muerte y necesidad de soporte respiratorio con el uso de fluoroquinolonas. No se recomienda el uso del levofloxacin en pacientes con antecedentes conocidos de miastenia gravis.

#### *Trastornos oculares*

Se debe consultar inmediatamente a un oftalmólogo en caso de deterioro de la visión o de experimentarse cualquier otro efecto en los ojos (ver secciones 4.7 y 4.8).

#### *Sobreinfección*

El uso del levofloxacin, especialmente en tratamientos prolongados, puede ocasionar una proliferación de microorganismos no sensibles. Si durante la terapia se produce 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.

El 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 solo deben utilizarse tras una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios, 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 afecciones que predispongan a:

- Tanto para la disección y aneurisma aórticos como para la regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (p. ej. 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
- disección y aneurisma aórticos (p. ej. 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 disección 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 aconsejará a los pacientes que consulten inmediatamente 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.

#### *Pancreatitis aguda*

Se puede observar pancreatitis aguda en pacientes que toman levofloxacin. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Los pacientes que experimentan náuseas, malestar general, molestias abdominales, dolor abdominal agudo o vómitos deben someterse a una evaluación médica inmediata. Si existe sospecha de pancreatitis aguda debe suspenderse el tratamiento con levofloxacin; si se confirma, no se debe reiniciar el tratamiento con levofloxacin. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis (ver sección 4.8).

#### *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.

#### *Sodio*

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

#### Efectos de otros medicamentos sobre levofloxacin

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

La absorción de levofloxacin disminuye significativamente cuando se administran concomitantemente con levofloxacin comprimidos sales de hierro, o antiácidos que contienen magnesio o aluminio o didanosina (solo formulaciones de didanosina con agentes tampón que contengan aluminio o magnesio). La administración concomitante de fluoroquinolonas con multivitamínicos 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 (solo formulaciones de didanosina con agentes tampón que contengan aluminio o magnesio) durante las 2 horas anteriores o posteriores a la administración de levofloxacin comprimidos (ver sección 4.2). Las sales de calcio tienen un efecto mínimo en la absorción oral de levofloxacin.

##### *Sucralfato*

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

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

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

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

#### *Probenecid y cimetidina*

Probenecid y cimetidina tienen un efecto estadísticamente significativo en la eliminación de levofloxacin. El aclaramiento renal de levofloxacin se redujo por cimetidina (24 %) y probenecid (34 %). Esto se debe a que ambos medicamentos pueden bloquear la secreción tubular renal de levofloxacin. 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 levofloxacin combinado 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 levofloxacin no se vio afectada en ningún grado clínicamente relevante al administrar levofloxacin con los siguientes medicamentos: carbonato cálcico, digoxina, glibenclamida, ranitidina.

#### Efecto de levofloxacin sobre otros medicamentos

##### *Ciclosporina*

La vida media de ciclosporina se incrementó en un 33 % al administrarse en combinación con levofloxacin.

##### *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 levofloxacin en combinación con un antagonista de la vitamina K (p. ej. warfarina). En consecuencia, es importante 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 debe usar con precaución en pacientes que estén recibiendo otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT (p. ej. antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos 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 el levofloxacin no es un inhibidor de CYP1A2.

#### Otras formas de interacción

##### *Alimentos*

No se han producido interacciones clínicamente relevantes con los alimentos. Por lo tanto, levofloxacin comprimidos puede administrarse independientemente de la ingesta de alimentos.

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

#### Embarazo

Se dispone de datos limitados acerca del uso del levofloxacin en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales ni de forma directa ni indirecta respecto a la toxicidad reproductora (ver sección 5.3).

Sin embargo, no debe utilizarse 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

Levofloxacin está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia. No se dispone de información suficiente relativa a la excreción del levofloxacin en la leche humana; sin embargo, otras fluoroquinolonas se excretan en la leche materna. No debe utilizarse levofloxacin 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). No se puede descartar el riesgo para recién nacidos/lactantes.

#### Fertilidad

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

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

Algunas reacciones adversas (p. ej. mareo/vértigo, somnolencia, alteraciones visuales) pueden alterar la capacidad de los pacientes para concentrarse y reaccionar y, por tanto, pueden constituir un riesgo en aquellas situaciones en las que estas capacidades sean especialmente importantes (p. 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 poscomercialización.

Las frecuencias están definidas según la siguiente convención:

|                        |  |
|------------------------|--|
| Muy frecuentes         | $\geq 1/10$  |
| Frecuentes             | $\geq 1/100$ a $<1/10$                               |
| Poco frecuentes        | $\geq 1/1000$ a $<1/100$                             |
| Raras                  | $\geq 1/10.000$ a $<1/1000$                          |
| Muy raras              | $<1/10.000$  |
| Frecuencia no conocida | No puede estimarse a partir de los datos disponibles |

En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

| Sistema de clasificación de órganos             | Frecuentes | Poco frecuentes  | Raras                          | Frecuencia no conocida                             |
|---|------------|--|--------------------------------|--|
| Infecciones e infestaciones                     |            | Infecciones fúngicas incluyendo infección por Cándida<br>Resistencia a patógenos |                                |  |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático |            | Leucopenia<br>Eosinofilia  | Trombocitopenia<br>Neutropenia | Insuficiencia de la médula ósea, incluyendo anemia |

|  |                  |  |   |  |
|--|------------------|--|---|--|
|  |                  |  |   | aplásica,<br>pancitopenia,<br>agranulocitosis,<br>anemia hemolítica  |
| Trastornos del sistema inmunológico          |                  |  | Angioedema<br>Hipersensibilidad (ver sección 4.4)   | Shock anafiláctico <sup>a</sup><br>Shock anafilactoide <sup>a</sup> (ver sección 4.4)  |
| Trastornos endocrinos                        |                  |  | Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)   |  |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición |                  | Anorexia                                       | Hipoglucemia, particularmente en pacientes diabéticos<br>Coma hipoglucémico (ver sección 4.4)                                     | Hiperglucemia (ver sección 4.4)  |
| Trastornos psiquiátricos*                    | Insomnio         | Ansiedad<br>Estado de confusión<br>Nerviosismo | Reacciones psicóticas (con p. ej. alucinaciones, paranoia)<br>Depresión<br>Agitación<br>Sueños anormales<br>Pesadillas<br>Delirio | Reacciones psicóticas con comportamiento autolesivo, incluyendo ideas suicidas o intentos de suicidio (ver sección 4.4)<br>Manía   |
| Trastornos del sistema nervioso*             | Cefalea<br>Mareo | Somnolencia<br>Temblor<br>Disgeusia            | Convulsiones (ver secciones 4.3 y 4.4)<br>Parestesia<br>Deterioro de la memoria   | Neuropatía periférica sensitiva (ver sección 4.4)<br>Neuropatía periférica sensitivo-motora (ver sección 4.4)<br>Parosmia incluyendo anosmia<br>Discinesia<br>Trastorno extrapiramidal<br>Ageusia<br>Síncope<br>Hipertensión intracraneal benigna<br>Mioclonía |
| Trastornos oculares*                         |                  |  | Alteraciones visuales tales como visión borrosa (ver sección 4.4)   | Pérdida transitoria de la visión (ver sección 4.4)<br>Uveítis  |
| Trastornos del oído y el laberinto*          |                  | Vértigo  | Tinnitus  | Pérdida de audición<br>Deficiencia auditiva  |
| Trastornos cardíacos**                       |                  |  | Taquicardia, palpaciones  | Taquicardia ventricular que puede  |

|  |   |  |  |  |
|--|---|--|--|--|
|  |   |  |  | <p>resultar en parada cardiaca</p> <p>Arritmia ventricular y torsade 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)</p> |
| Trastornos vasculares**                                    | <u>Aplicable solo a forma IV:</u><br>Flebitis                   |  | Hipotensión  |  |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos        |   | Disnea   |  | Broncoespasmo<br>Neumonía alérgica   |
| Trastornos gastrointestinales                              | Diarrea<br>Vómitos<br>Náuseas                                   | Dolor abdominal<br>Dispepsia<br>Flatulencia<br>Estreñimiento |  | Diarrea hemorrágica, que en casos muy raros puede ser indicativa de enterocolitis, incluyendo colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4)<br>Pancreatitis (ver sección 4.4)   |
| Trastornos hepato biliares                                 | 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)<br>Hepatitis  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <sup>b</sup> |   | Exantema<br>Prurito<br>Urticaria<br>Hiperhidrosis            | <u>Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4), erupción fija medicamentosa</u> | Necrólisis epidérmica tóxica<br>Síndrome de Stevens-Johnson<br>Eritema multiforme<br>Reacción de fotosensibilidad (ver sección 4.4)<br>Vasculitis leucocitoclástica<br>Estomatitis<br><u>Hiperpigmentación de la piel</u>                              |

|  |   |                                    |  |  |
|--|---|------------------------------------|--|--|
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*            |   | Artralgia<br>Mialgia               | Trastornos del tendón (ver secciones 4.3 y 4.4) incluyendo tendinitis (p. ej. tendón de Aquiles)<br>Debilidad muscular, que puede ser especialmente importante en pacientes con miastenia gravis (ver sección 4.4) | Rabdomiólisis<br>Rotura de tendón (p. ej. tendón de Aquiles) (ver secciones 4.3 y 4.4)<br>Rotura de ligamento<br>Rotura muscular<br>Artritis |
| Trastornos renales y urinarios                                     |   | Aumento de la creatinina en sangre | Insuficiencia renal aguda (p.ej. debido a nefritis intersticial)   |  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración* | <i>Aplicable solo a forma IV:</i><br>Reacción en el sitio de administración (dolor, enrojecimiento) | Astenia                            | Pirexia  | Dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor torácico y en las extremidades)  |

<sup>a</sup> En ocasiones, las reacciones anafilácticas y anafilactoides se pueden producir incluso tras la primera dosis.

<sup>b</sup> En ocasiones, las reacciones mucocutáneas se pueden producir incluso tras la primera dosis.

Otras reacciones adversas que se han asociado 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 sensoriales (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

levofloxacinó comprimidos son síntomas del sistema nervioso central, tales como confusión, mareo, alteración de la consciencia, 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 sistema nervioso central, incluyendo estados 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 efectivas para eliminar el levofloxacinó del organismo. No existe un antídoto específico.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: quinolonas antibacterianas, fluoroquinolonas. Código ATC: J01MA12.

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

#### Mecanismo de acción

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

#### *Mecanismo de resistencia*

La resistencia a levofloxacinó 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 permeabilidad de la membrana (común en *Pseudomonas aeruginosa*) y mecanismo de expulsión también pueden afectar la sensibilidad al levofloxacinó.

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

#### Efectos farmacodinámicos

#### *Relación PK/PD*

El grado de actividad bactericida de levofloxacinó depende del ratio de la concentración máxima en suero ( $C_{max}$ ) o el área bajo la curva (AUC) y la concentración mínima inhibitoria (CMI).

#### Eficacia clínica y seguridad

#### *Puntos de corte*

Los puntos de corte de CMI recomendados por EUCAST para levofloxacinó, separando organismos sensibles de los organismos sensibles cuando se incrementa la exposición y los organismos sensibles cuando se incrementa la exposición de los organismos resistentes, se presentan en la siguiente tabla para las pruebas de CMI (mg/l).

Puntos de corte clínicos de CMI de EUCAST para el levofloxacinó (Versión 10.0; 2020-01-01):

| Patógeno         | Sensible        | Resistente |
|------------------|-----------------|------------|
| Enterobacterales | $\leq 0,5$ mg/L | $> 1$ mg/L |

|   |              |              |
|---|--------------|--------------|
| <i>Pseudomonas spp.</i>   | ≤ 0,001 mg/L | > 1 mg/L     |
| <i>Acinetobacter spp.</i>   | ≤ 0,5 mg/L   | > 1 mg/L     |
| <i>Staphylococcus spp.</i><br>Estafilococos coagulasa negativo                        | ≤ 0,001 mg/L | > 1 mg/L     |
| <i>Enterococcus spp.</i> <sup>1</sup>   | ≤ 4 mg/L     | > 4 mg/L     |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>   | ≤ 0,001 mg/L | > 2 mg/L     |
| Streptococcus A, B, C y G   | ≤ 0,001 mg/L | > 2 mg/L     |
| <i>Haemophilus influenzae</i>   | ≤ 0,06 mg/L  | > 0,06 mg/L  |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>  | ≤ 0,125 mg/L | > 0,125 mg/L |
| <i>Helicobacter pylori</i>  | ≤ 1 mg/L     | > 1 mg/L     |
| <i>Aerococcus sanguinicola y urinae</i> <sup>2</sup>                                  | ≤ 2 mg/L     | > 2 mg/L     |
| <i>Aeromonas spp.</i>   | ≤ 0,5 mg/L   | > 1 mg/L     |
| Puntos de corte (no relacionados con especies) PK-PD                                  | ≤ 0,5 mg/L   | > 1 mg/L     |
| <sup>1</sup> Solo infecciones del tracto urinario no complicadas.                     |              |              |
| <sup>2</sup> La sensibilidad puede ser inferida de la sensibilidad al ciprofloxacino. |              |              |

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 sea 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, group 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 anaerobias**

*Peptostreptococcus*

#### **Otras**

*Chlamydomphila pneumoniae*  
*Chlamydomphila 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 metilina<sup>#</sup>  
*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 anaerobias**

*Bacteroides fragilis*

**Cepas intrínsecamente resistentes**

**Bacterias aerobias Gram-positivas**

*Enterococcus faecium*

<sup>#</sup> *S. aureus* resistente a metilina es probable que presente co-resistencia a fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

El 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 vez al día.

### Distribución

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

El volumen de distribución medio del levofloxacino es aproximadamente 1,29 – 1,65 L/kg después de una dosis única y repetida de 750 mg, lo que indica una amplia distribución en los tejidos corporales.

### Penetración en los tejidos y fluidos corporales

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

### Biotransformación

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

### Eliminación

Tras una única dosis de levofloxacin 750 mg o en estado estacionario, las semividas de eliminación fluctuaron entre 6,9 y 8,8 horas y el aclaramiento total entre 8,58 y 11,16 L/h. Su eliminación tiene lugar fundamentalmente por vía renal (>85 % de la dosis administrada).

No existen diferencias importantes en la farmacocinética del 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 del levofloxacin. Con la disminución de la función renal, disminuyen su 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**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad de dosis única, toxicidad a dosis repetidas, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Levofloxacin no produjo efectos sobre la fertilidad ni 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* (test del micronúcleo, de intercambio de cromátidas hermanas, de síntesis de ADN no programada y letal dominante) no mostraron ningún tipo de potencial genotóxico.

Los estudios en ratones mostraron que el levofloxacin tiene una actividad fototóxica sólo 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, el 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**

#### Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina (PH-101)

Povidona (K 29/32)

Crospovidona

Sílice coloidal anhidra

Fumarato de estearilo y sodio

Agua purificada

#### Recubrimiento:

Opadry 03F280010 (hipromelosa, talco, dióxido de titanio y macrogol 6000)

Agua purificada

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

24 meses

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

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

Este medicamento está disponible en blísteres de PVC/aluminio.

El envase contiene 5 comprimidos.

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

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.

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

Laboratorios Gebro Pharma S.A.

Avenida Tibidabo, 29

08022 Barcelona

España

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

90054

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

Enero 2025

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

Febrero 2026

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/>)