



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº 1663

BUENOS AIRES, 09 ABR 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012026-09-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de un país integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº 1663

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 1 6 6 3

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial LC 2280 y nombre/s genérico/s GEMIFLOXACINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la
norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 1 6 6 3

autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.


ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-012026-09-1

DISPOSICIÓN N°:

M
S

1 6 6 3


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

7663

Nombre comercial: LC 2280

Nombre/s genérico/s: GEMIFLOXACINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: AV. BOYACÁ 237/241, CAPITAL FEDERAL (LABORATORIOS
CASASCO SAIC).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a
continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LC 2280.

Clasificación ATC: JO1MA15.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE
INFECCIONES CAUSADAS POR CEPAS SENSIBLES DE LOS MICRORGANISMOS
DESIGNADOS EN LAS INFECCIONES ENNUMERADAS A CONTINUACIÓN:
EXACERBACION AGUDA DE BRONQUITIS CRONICA CAUSADAS POR
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE, HAEMOPHILUS INFLUENZAE, HAEMOPHILUS
PARA INFLUENZAE O MORAXELLA CATARRALIS. NEUMONIA ADQUIRIDA EN



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

1 6 6 3

LA COMUNIDAD (DE GRAVEDAD LEVE A MODERADA) CAUSADA POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE (INCLUSO CEPAS MULTIRESISTENTES), HAEMOPHILUS INFLUENZAE, MORAXELLA CATARRALIS, MYCOPLASMA PNEUMONIAE, CHALMYDIA PNEUMONIAE O KLIBSIELLA PNEUMONIAE. EL STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE MULTIRESISTENTE, INCLUYE LAS CEPAS ANTERIORMENTE CONOCIDAS COMO SRP (STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE RESISTENTE A LA PENICILINA) Y LAS CEPAS RESISTENTES A DOS O MAS DE LOS SIGUIENTES ANTIBIÓTICOS: PENICILINA, CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN, MACROLIDOS, TETRACICLINAS Y TRIMETOPRIMA / SULFAMETAXOL

Concentración/es: 320.00 mg. de GEMIFLOXACINA (MESILATO SESQUIHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GEMIFLOXACINA (MESILATO SESQUIHIDRATO) 320.00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 8.25 mg, TALCO 3.75 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 65.58 mg, POLIETILENGLICOL 6000 2.10 mg, POVIDONA K 30 22.75 mg, CROSPVIDONA 33.00 mg, BIOXIDO DE TITANIO 3.90 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 4.50 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Via/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVÇ/PVDC CON PROTECCIÓN UV

Presentación: BLISTER CON 5, 7, 10, 14, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: BLISTER CON 5, 7, 10, 14, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS,
SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

N° 663

**DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N° **1 6 6 3**

**DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**



17663

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

LC 2280

GEMIFLOXACINA (Eq. a 421,17 mg de

Gemifloxacina Mesilato Sesq.), 320 mg

Comprimidos recubiertos

Fecha de vencimiento

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 5 comprimidos recubiertos.

Fórmula

Cada comprimido recubierto de GEMIFLOXACINA 320 mg. contiene:

GEMIFLOXACINA

(Equivalente a 421,17 mg de Gemifloxacina Mesilato Sesq.) 320,00 mg

Excipientes

Celulosa Microcristalina 65,58 mg

Crospovidona 33,00 mg

Povidona K30 22,75 mg

Estearato de Magnesio 8,25 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa E15 4,50 mg

Polietilenglicol 6000 2,10 mg

Bióxido de Titanio 3,90 mg

Talco 3,75 mg

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura inferior a 30°C, proteger de la luz.

- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
COORDINADOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



663

Precio de venta: \$

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237, Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 7, 10 y 14 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PRO. 11.037



17667

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO e) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

LC 2280

GEMIFLOXACINA (Eq. a 421,17 mg de

Gemifloxacina Mesilato Sesq.), 320 mg

Comprimidos recubiertos

Fecha de vencimiento

Venta Bajo Receta Archívada

Industria Argentina

Contenido: 500 comprimidos recubiertos.

Fórmula

Cada comprimido recubierto de GEMIFLOXACINA 320 mg. contiene:

GEMIFLOXACINA

(Equivalente a 421,17 mg de Gemifloxacina Mesilato Sesq.) 320,00 mg

Excipientes

Celulosa Microcristalina 65,58 mg

Crospovidona 33,00 mg

Povidona K30 22,75 mg

Estearato de Magnesio 8,25 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa E15 4,50 mg

Polietilenglicol 6000 2,10 mg

Bióxido de Titanio 3,90 mg

Talco 3,75 mg

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura inferior a 30°C, proteger de la luz.

- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



17 6 6 3

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

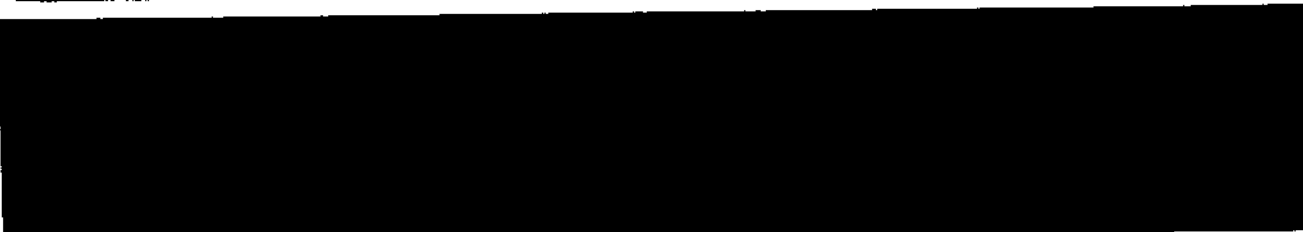
Boyacá 237. Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase de 1.000 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAY. PROF. 11.037

Q





1663

**DECRETO N° 150/92 Y SU MODIFICATORIA DECRETO L77/93
RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92**

ARTICULO 3° - INCISO d) PROYECTO DE PROSPECTO

PROYECTO DE PROSPECTO

LC 2280

GEMIFLOXACINA (Eq. a 421,17 mg de

Gemifloxacina Mesilato Sesq.), 320 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Fórmula

Cada comprimido recubierto de GEMIFLOXACINA 320 mg. contiene:

GEMIFLOXACINA

(Equivalente a 421,17 mg de Gemifloxacina Mesilato Sesq.) **320,00 mg**

Excipientes

Celulosa Microcristalina	65,58 mg
Crospovidona	33,00 mg
Povidona K30	22,75 mg
Estearato de Magnesio	8,25 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	4,50 mg
Polietilenglicol 6000	2,10 mg
Bióxido de Titanio	3,90 mg
Talco	3,75 mg

Descripción

LC 2280 (mesilato de gemifloxacina) es un agente antibacteriano sintético de amplio espectro. La gemifloxacina, compuesto relacionado con los antibióticos del tipo de fluoroquinolonas, está disponible como sal de mesilato en la forma de sesquihidrato.

La composición química de gemifloxacina es (R,S)-7-[(4Z)-3-(aminometil)-4-(metoxiimino)-1-pirrolidinil]-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridina-3-ácido carboxílico.

La sal de mesilato es un sólido de color blanco a marrón claro con un peso molecular

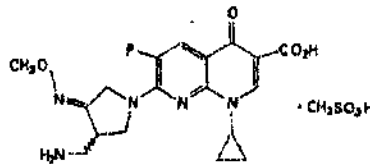
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



663

de 485,49. La gemifloxacina es completamente soluble en un PH neutro (350 µg/mL a 37°C, pH 7,0). Su fórmula empírica es $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot CH_4O_3S$ y su estructura interna es:



Acción Terapéutica: antibiótico bactericida contra gérmenes Gram-positivos y Gram-negativos.

Indicaciones: LC 2280 está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por cepas sensibles de los microorganismos designados, en las afecciones enumeradas a continuación. (Ver Dosis y Administración).

Exacerbación bacteriana aguda de bronquitis crónica causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* o *Moraxella catarrhalis*.

Neumonía adquirida en la comunidad (de gravedad leve a moderada) causada por *Streptococcus pneumoniae* (incluso cepas multiresistentes [MDRSP])* , *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, o *Klebsiella pneumoniae*.

* El *Streptococcus pneumoniae* multiresistente, incluye las cepas anteriormente conocidas como SRP (*Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina) y las cepas resistentes a dos o más de los siguientes antibióticos: penicilina, cefalosporinas de segunda generación (por ejemplo, cefuroxima), macrólidos, tetraciclinas y trimetoprima/sulfametoxazol.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a fármacos y mantener la eficacia de LC 2280 y de otros fármacos antibacterianos, LC 2280 sólo debe usarse para tratar infecciones de las que se sabe o se sospecha fehacientemente que son causadas por bacterias susceptibles. En aquellos casos en los que se dispone de cultivos e información sobre la susceptibilidad, se deberán considerar estos datos en la selección

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



168

o la modificación del tratamiento antibacteriano. En ausencia de esos datos, los patrones de susceptibilidad y epidemiología locales pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

Acción Farmacológica: la gemifloxacina tiene una actividad *in vitro* contra un amplio espectro de microorganismos gram-positivos y gram-negativos. La gemifloxacina es un bactericida con mínimas concentraciones bactericidas (MCB) generalmente dentro de una solución de las concentraciones mínimas de inhibidores (CMI). La gemifloxacina actúa por inhibición de la síntesis de ADN mediante la inhibición de ADN girasa y topoisomerasa IV (TOPO IV), que son esenciales para el desarrollo de las bacterias. El *Streptococcus pneumoniae* que muestra mutaciones tanto en el ADN girasa como el en TOPO IV (doble mutantes) son resistentes a la mayoría de las fluoroquinolonas. La gemifloxacina tiene la capacidad de inhibir ambos sistemas de enzimas a niveles medicamentosos terapéuticamente relevantes en el *S.pneumoniae* (doble orientación) y tiene valores de MCI que aún están en el rango sensible para algunos de estos dobles mutantes.

El mecanismo de acción de las quinolonas, incluyendo la gemifloxacina, es diferente al de los macrólidos, los beta-lactámicos, los aminoglucósidos o tetraciclinas; por lo tanto, los microorganismos resistentes a esta clase de medicamentos pueden ser sensibles a la gemifloxacina y otras quinolonas. No se conoce una resistencia cruzada entre la gemifloxacina y los antimicrobianos anteriormente mencionados.

El mecanismo principal de la resistencia de la fluoroquinolona se debe a las mutaciones en el ADN girasa y/o TOPO VI. La resistencia a la gemifloxacina se desarrolla lentamente mediante las mutaciones múltiples y el flujo, en cierta forma similar a la de otras fluoroquinolonas. La frecuencia de la mutación espontánea es lenta (10^{-7} a $<10^{-10}$). Aunque se ha estudiado la resistencia cruzada entre la gemifloxacina y otras fluoroquinolonas, algunos microorganismos resistentes a otras fluoroquinolonas pueden ser sensibles al gemifloxacina.

La gemifloxacina ha demostrado ser efectiva contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas como se describe en **Indicaciones**.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MÉDICO PROF. 11.037



17 6 6 3

Microorganismos aerobios gram-positivos

Streptococcus pneumoniae (incluyendo cepas multiresistentes [MDRSP]*)

*El *Streptococcus pneumoniae* multiresistente, incluye las cepas anteriormente conocidas como PRSP (*Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina) y las cepas resistentes a dos o más de los siguientes antibióticos: penicilina, cefalosporinas de segunda generación (por ejemplo, cefuroxima), macrólidos, tetraciclinas y trimetoprima/sulfametoxazol.

Microorganismos aerobios gram-negativos

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella pneumoniae (las principales cepas son sólo moderadamente sensibles)

Moraxella catarrhalis

Otros microorganismos

Chlamydia pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae

Los siguientes datos son válidos pero se desconoce su importancia clínica.

La gemifloxacina *in vitro* muestra concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de 0,25 µg/mL o menor contra la mayoría (≥90%) de las cepas de los siguientes microorganismos. Sin embargo, no se ha podido establecer la seguridad y efectividad de la gemifloxacina en el tratamiento de infecciones clínicas producidas por estos microorganismos a través de ensayos clínicos adecuados y seguros.

Microorganismos aerobios Gram-positivos

Staphylococcus aureus (solo cepas sensibles a la meticilina)

Streptococcus pyogenes

Microorganismos aerobios gram-negativos

Acinetobacter lwoffii

Klebsiella oxytoca

Legionella pneumophila

Proteus vulgaris

Pruebas de Sensibilidad

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



1663

Técnicas de dilución

Para prueba de *Enterobacteriaceae*:

<u>CIMI (µg/mL)</u>	<u>Interpretación</u>
≤0,25	Susceptible (S)
0,5	Intermedio (I)
≥1,0	Resistente (R)

Para prueba de *Haemophilus influenzae* y *Haemophilus parainfluenzae*^a

<u>CIM (µg/mL)</u>	<u>Interpretación</u>
≤0,12	Susceptible (S)

^a Este estándar de interpretación sólo es aplicable a las pruebas de sensibilidad con microdilución en caldo de *Haemophilus influenzae* y *Haemophilus parainfluenzae*, usando el Medio para la Prueba de *Haemophilus* (MPH)¹.

Para prueba de *Streptococcus pneumoniae*^b

<u>MI (µg/mL)</u>	<u>Interpretación</u>
≤0,12	Susceptible (S)
0,25	Intermedio (I)
≥1,0	Resistente (R)

^b Estos estándares interpretativos son aplicables sólo a las pruebas de susceptibilidad con microdilución en caldo, usando caldo Mueller-Hinton con ajuste de cationes, con 2-5% de lisis de sangre equina.

Farmacología animal

Se ha demostrado que las quinolonas causan artropatía en animales jóvenes. El deterioro del cartílago articular ocurrió en perros jóvenes al suministrarles, al menos, 192 mg/kg/día de gemifloxacina en un estudio de 28 días (casi sextuplicando la exposición sistémica de la dosis clínica), no sucediendo lo mismo con perros maduros. No se registraron daños en las superficies articulares de coyunturas de ratas jóvenes sometidas a dosis repetidas de hasta 800 mg/kg/día.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MÉD. PROF. 11.037



1 6 6

Se ha registrado que algunas quinolonas poseen propiedades proconvulsivas potenciadas por la administración concomitante de drogas antiinflamatorias no esteroideas (NSAID). La gemifloxacina por sí sola tuvo efectos en pruebas de conducta o interacción SNC generalmente con dosis de, al menos, 160 mg/kg. No se produjeron convulsiones en ratones que recibieron el metabolito activo de la droga antiinflamatoria no esteroide, el fenbufeno, seguido de 80 mg/kg de gemifloxacina.

A los perros que se les suministró 192 mg/kg/día (casi sextuplicando la exposición sistemática de la dosis clínica) durante 28 días, ó 24 mg/kg/día (equivalente, aproximadamente, a la exposición sistemática de la dosis clínica) durante 13 semanas mostraron aumentos reversibles en actividades ALT del plasma y cambios en el hígado periportal local asociados al bloqueo de conductos biliares pequeños a causa de cristales que contienen gemifloxacina.

Las quinolonas se han asociado a la prolongación del intervalo QT electrocardiográfico en perros. La gemifloxacina no produjo efectos en el intervalo QT en perros que recibieron dosis orales para suministrar unas 4 veces las concentraciones de plasma terapéutico humano en C_{max}, y la prolongación transitoria después de administración intravenosa de más de 4 veces los niveles de plasma humano en C_{max}. La gemifloxacina mostró actividad débil en el ensayo de inhibición del canal cardíaco I_K (hERG), presentando un IC₅₀ de aproximadamente 270 μM.

La gemifloxacina, como muchas otras quinolonas, tiende a cristalizarse ante el pH alcalino de la orina de un roedor, que resultó en una nefropatía en ratas, reversible con la suspensión de la droga (dosis oral sin efecto de 24mg/kg/día).

La gemifloxacina resultó levemente fototóxico en ratones lampiños que recibieron una dosis oral de 200 mg/kg y se expusieron a radiación UV. Sin embargo, no se observó evidencia de fototoxicidad en dosis orales de 100 mg/kg/día durante 13 días en un modelo de ratón lampiño estándar, aplicando luz solar simulada.

Farmacocinética: la farmacocinética de la gemifloxacina es prácticamente lineal en un rango de dosis de 40 a 640 mg. Se observó una acumulación mínima de gemifloxacina luego de dosis orales múltiples de hasta 640 mg por día, durante 7 días

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



1 6 6 3

(acumulación media <20%). Luego de la administración de dosis orales repetidas de 320 mg de gemifloxacina, una vez por día, el estado de equilibrio se alcanza al tercer día de tratamiento.

Absorción y biodisponibilidad

La gemifloxacina, administrada como comprimido oral, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Luego de la administración del comprimido por vía oral, se logran concentraciones máximas de gemifloxacina en el plasma entre la primera media hora y las 2 horas siguientes. Los comprimidos de LC 2280 pueden administrarse independientemente de las comidas.

Distribución

La unión *in vitro* de la gemifloxacina a las proteínas plasmáticas en sujetos sanos es de alrededor del 60 al 70%, y es independiente de la concentración. La insuficiencia renal no afecta significativamente la unión de la gemifloxacina a las proteínas. Luego de una administración oral, la gemifloxacina se distribuye extensamente por todo el organismo. Las concentraciones de gemifloxacina en líquido de lavado broncoalveolar exceden a las del plasma. La gemifloxacina penetra perfectamente en los líquidos y tejidos pulmonares.

Metabolismo

La gemifloxacina es metabolizada por el hígado en un grado limitado. El compuesto inalterado es el componente predominante, relacionado al fármaco, detectado en el plasma (aproximadamente 65%) hasta 4 horas después de la administración de la dosis. Todos los metabolitos que se forman son de escasa importancia (<10% de la dosis oral administrada); los principales son: N-acetil gemifloxacina, el E-isómero de gemifloxacina y el glucurónido carbamil de la gemifloxacina. Las enzimas del citocromo P-450 no desempeñan una función fundamental en el metabolismo de la gemifloxacina, y éste no inhibe la actividad metabólica de estas enzimas en forma significativa.

Excreción

La gemifloxacina y sus metabolitos se excretan a través de dos vías de excreción fecal y urinaria; en la excreción renal de la gemifloxacina participa la secreción

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



1663

activa. La media (\pm DE) de la vida media de eliminación plasmática en estado de equilibrio es de alrededor de 7 ± 2 horas (rango de 4-12 horas).

Poblaciones especiales

Niños: no se ha estudiado la farmacocinética de gemifloxacina en niños.

Ancianos: en los sujetos adultos, la edad no afecta la farmacocinética de gemifloxacina

Sexo: no hay diferencias importantes entre la farmacocinética de la gemifloxacina en hombres y mujeres cuando se tienen en cuenta las diferencias en el peso corporal. No es necesario ningún ajuste de dosis con base en el sexo.

Insuficiencia hepática: No hubo cambios importantes en la vida media de eliminación plasmática en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de la escala Child-Pugh), moderada (clase B de la escala Child-Pugh) o grave (clase C de la escala Child-Pugh). (ver **Dosis y Vías de Administración**).

Insuficiencia renal: en los pacientes con una depuración de la creatinina >40 ml/min no es necesario ajustar la dosis. Se recomienda modificar la posología en los pacientes cuya depuración de creatinina es $= 40$ ml/min (ver **Dosis y Vías de Administración**).

La hemodiálisis elimina del plasma cerca del 20% al 30% de una dosis oral de gemifloxacina.

Potencial de Fotosensibilidad: rara vez se informaron reacciones de fotosensibilidad en los estudios clínicos con gemifloxacina (0,039%). (Ver **Reacciones Adversas**).

Posología y Modo de Administración: Dosis y Vías de Administración

LC 2280 puede administrarse con o sin alimentos y debe deglutirse entero, con una buena cantidad de líquido. La dosis recomendada de LC 2280 es de 320 mg diarios, de acuerdo a la tabla siguiente (Tabla 3):

Tabla 3. Regimen de Dosificación Recomendada de LC 2280

INDICACIÓN	DOSIS	DURACIÓN
Exacerbación aguda bacteriana de bronquitis crónica	Un comprimido diario de 320 mg	5 días

LABORATORIOS CABASCO S.A., C.
DR. RICARDO FELIPE COBARRIO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

1



1663

Neumonía adquirida en la comunidad (gravedad media a moderada)	Un comprimido diario de 320 mg	7 días
--	--------------------------------	--------

No se debe exceder la dosis recomendada y la duración del tratamiento de LC 2280. **Uso en pacientes con insuficiencia renal:** en los pacientes con una depuración de la creatinina > 40 mL/min no es necesario ajustar la dosis. Se recomienda la modificación de esta dosis en pacientes con depuración de la creatinina ≤40 mL/min. La Tabla 4 brinda una guía de la posología a utilizar en pacientes con insuficiencia renal:

Tabla 4. Dosis Recomendada para Pacientes con Insuficiencia Renal

Depuración de la creatinina (mL/min)	Dosis
>40	Consultar dosis habitual
≤40	160mg cada 24 hs

Los pacientes que necesitan hemodiálisis de rutina o diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD) deben recibir 160 mg cada 24 hs.

Cuando sólo se conoce la concentración de creatinina sérica, puede utilizarse la siguiente fórmula para calcular la depuración de creatinina:

$$\text{Hombres} - \text{Depuración de creatinina (mL/min)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Mujeres - 0,85 x el valor calculado para el hombre.

Uso en pacientes con disfunción hepática: no se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de la escala Child-Pugh), moderada (clase B de la escala Child-Pugh) o grave (clase C de la escala Child-Pugh).

Uso en ancianos: no se recomienda el ajuste de la posología.

Contraindicaciones: la gemifloxacina está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a este medicamento, a las fluoroquinolonas o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Advertencias

NO SE HA DETERMINADO LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA DE LC 2280 EN NIÑOS, ADOLESCENTES (MENORES DE 18 AÑOS DE EDAD), MUJERES EMBARAZADAS Y EN PERÍODOS DE LACTANCIA (Ver

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.637



77663

PRECAUCIONES: subsecciones de Uso Pediátrico y Restricciones de Uso en el Embarazo y la Lactancia).

Efectos sobre el intervalo QT: en algunos pacientes, las fluoroquinolonas pueden prolongar el intervalo QT. Se debe evitar la gemifloxacina en pacientes con antecedentes de prolongación en el intervalo QTc, en pacientes con trastornos electrolíticos (hipopotasemia o hipomagnesemia) y en los pacientes que toman agentes antiarrítmicos clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol).

No se realizaron estudios farmacocinéticos entre la gemifloxacina y fármacos que prolongan el intervalo QTc como la eritromicina, los antipsicóticos y los antidepresivos tricíclicos. La gemifloxacina debe usarse con precaución cuando se administra concomitantemente con estos fármacos, así como en pacientes con afecciones proarrítmicas, como la bradicardia clínicamente significativa o la isquemia aguda de miocardio. No se produjo morbilidad o mortalidad cardiovascular atribuible a la prolongación del intervalo QTc en más de 6.775 pacientes tratados con gemifloxacina, incluyendo 653 pacientes que recibían concomitantemente fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc y 5 pacientes con hipopotasemia.

La probabilidad de la prolongación del intervalo QTc puede aumentar al incrementar la dosis del fármaco; por lo tanto, no debe excederse la dosis recomendada, especialmente en aquellos pacientes con disfunción hepática o renal en los que la Cmax y el ABC son ligeramente más altos. La prolongación del intervalo QTc puede producir un aumento en el riesgo de arritmias ventriculares incluyendo *torsades de pointes*. El cambio máximo en el intervalo QTc se produce aproximadamente 5-10 horas después de la administración oral de la gemifloxacina.

Reacciones de hipersensibilidad: se informaron casos de hipersensibilidad fatal ocasional y/o reacciones anafilácticas en pacientes que recibieron tratamiento con fluoroquinolonas. Estas reacciones pueden ocurrir luego de la primera dosis. Algunas reacciones estuvieron acompañadas por colapso cardiovascular, hipotensión/shock, convulsiones, pérdida de conocimiento, hormigueo, angioedema (incluyendo edema/inflamación de la lengua, laríngeo, de garganta o facial), obstrucción de las

LABORATORIOS CASASCO S.A.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.087



1663

vías aéreas (incluyendo broncoespasmo, respiración entrecortada e insuficiencia respiratoria aguda), disnea, urticaria, prurito y otras reacciones cutáneas graves.

La administración de gemifloxacina debe ser inmediatamente interrumpida ante la aparición de cualquier signo de erupción cutánea (rash) o cualquier otra manifestación de hipersensibilidad; se debe evaluar la necesidad de continuar con una terapia de fluoroquinolonas. Del mismo modo que sucede con otros medicamentos, las reacciones crónicas serias de hipersensibilidad pueden requerir tratamiento con epinefrina y otras medidas de resucitación, incluyendo oxígeno, líquidos intravenosos, antihistamínicos, corticosteroides, aminas presoras, y tratamientos de las vías respiratorias como se indica clínicamente. (Ver **Precauciones y Reacciones Adversas**).

En pacientes tratados con fluoroquinolonas se comunicaron eventos graves, y ocasionalmente fatales, algunos debidos a la hipersensibilidad y algunos de etiología incierta. Estos eventos pueden ser graves y generalmente se producen luego de la administración de dosis múltiples. Las manifestaciones clínicas usualmente incluyen un nuevo episodio de fiebre, y una o más de las siguientes: erupción cutánea o reacciones dermatológicas graves (por ejemplo, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson); vasculitis, artralgia, mialgia, enfermedad del suero; neumonitis alérgica, nefritis intersticial; insuficiencia o falla renal aguda; hepatitis, ictericia, necrosis o insuficiencia hepática aguda; anemia, incluso hemolítica y aplásica; trombocitopenia, incluso púrpura trombocitopénica trombótica; leucopenia; agranulocitosis; pancitopenia; y/o otras anomalías hematológicas.

Neuropatía periférica: en pacientes tratados con quinolonas se informaron casos raros de polineuropatía axonal sensitiva o sensitivomotora que afectaba axones pequeños o grandes, provocando parestesia, hipoestesis, disestesias y debilidad.

Efectos en los tendones: en los pacientes tratados con quinolonas se informaron roturas de los tendones del hombro, de la mano o del tendón de Aquiles u otros tendones que exigen reparación quirúrgica o que producen una discapacidad prolongada. Los informes de post-marketing indican que este riesgo puede aumentar en pacientes que reciben corticosteroides en forma concomitante, especialmente en

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

/ Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. 2899. 11.037



653

los ancianos. Se debe suspender el tratamiento con gemifloxacina si el paciente experimenta dolor, inflamación o rotura de un tendón. Los pacientes deben descansar y evitar realizar ejercicios hasta que el diagnóstico de tendinitis o rotura de tendón se haya descartado. La rotura de tendón puede producirse durante o después del tratamiento con quinolonas.

Efectos sobre el SNC: en los estudios clínicos con gemifloxacina, rara vez se informaron efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC). Como con otras fluoroquinolonas, la gemifloxacina debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades del SNC como epilepsia, o en los pacientes propensos a sufrir crisis convulsivas. Aunque no se observaron en los estudios clínicos de gemifloxacina, se informaron convulsiones, aumentos en la presión intracraneal y psicosis tóxica en los pacientes tratados con otras fluoroquinolonas. La estimulación del SNC que puede conducir a temblores, agitación, ansiedad, aturdimiento, confusión, alucinaciones, paranoia, depresión, insomnio y, ocasionalmente, pensamientos o actos suicidas, también puede ser causada por otras fluoroquinolonas. Si los pacientes que reciben gemifloxacina presentan alguna de estas reacciones, se deberá suspender el fármaco e instaurarse las medidas apropiadas.

Colitis asociada a antibióticos: se comunicaron casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluso con gemifloxacina, y su gravedad puede variar de leve a grave con riesgo de muerte. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea luego de la administración de cualquier agente antibacteriano.

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir una proliferación de clostridios. Los estudios indican que una toxina producida por *Clostridium difficile* es la principal causa de la "colitis asociada a antibióticos".

Luego de confirmarse el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, deben instaurarse medidas terapéuticas. En general, los casos leves de colitis pseudomembranosa se resuelven con sólo discontinuar el fármaco. En casos moderados a graves, se debe considerar la reposición de líquidos y electrolitos, los suplementos de proteínas y el

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dx. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



663

tratamiento con fármacos antibacterianos clínicamente eficaces contra la colitis por *Clostridium difficile* (ver **Reacciones Adversas**).

Precauciones

Generales

Si se prescribe LC 2280 sin que exista una infección bacteriana comprobada o una fuerte sospecha de infección bacteriana, es improbable que el paciente resulte beneficiado, aumentando el riesgo de que desarrolle una bacteria resistente al fármaco.

Erupción cutánea (rash)

En estudios clínicos el índice general de erupción cutánea (rash) relacionada con el fármaco fue de 2,8%. La forma de erupción cutánea (rash) más común asociada a la gemifloxacina fue descrita como maculopapular y de severidad media a moderada; el 0,3% fue descrito como urticaria en apariencia. La erupción cutánea (rash) usualmente aparece entre 8 y 10 días después de comenzada la terapia; el 60% de los casos con erupción cutánea (rash) se resuelven en la primera semana. Aproximadamente el 10% de los pacientes pueden desarrollar erupción cutánea (rash) de intensidad severa. Se observó erupción cutánea (rash) con más frecuencia en pacientes de <40 años, particularmente en mujeres y en mujeres posmenopáusicas bajo una terapia de reemplazo hormonal. La incidencia de erupción cutánea (rash) está correlacionada también con tratamientos más prolongados (>7 días). La prolongación de la duración de la terapia por más de 7 días provoca que la incidencia de erupción cutánea (rash) aumente, de manera significativa, en todos los subgrupos, excepto en el caso de los hombres de más de 40 años. La terapia con gemifloxacina debería discontinuarse en aquellos pacientes que desarrollan erupción cutánea (rash) durante el tratamiento. (Ver **Reacciones Adversas**).

En los estudios clínicos con Gemifloxacina muy rara vez se informaron reacciones de fotosensibilidad (ver **Farmacología Clínica**). Sin embargo, como con todos los fármacos de su clase, se recomienda que los pacientes eviten la exposición innecesaria a la luz solar potente o a los rayos UV artificiales (por ejemplo, lámpara solar o en solarium), y se le debe recomendar el uso adecuado de pantallas solares de

LABORATORIOS CASASCO S.A.L.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 47037



7 6 3

amplio espectro si están expuestos a la luz solar brillante. Si se sospecha de una reacción de fotosensibilidad, se deberá discontinuar el tratamiento.

Efectos hepáticos

Puede observarse elevación de enzimas hepáticas, particularmente con dosis superiores a 480 mg/día, sin síntomas clínicos asociados. Las elevaciones de enzimas hepáticas ceden habitualmente al cesar la terapia. No debería excederse la dosis diaria recomendada de gemifloxacina de 320 mg ni la duración recomendada de la terapia.

Es necesaria la alteración del régimen de dosificación en pacientes con funciones renales deterioradas (depuración de creatinina ≤ 40 mL/min). (Ver **Dosis y Administración**)

Se debe mantener una adecuada hidratación de los pacientes que reciben gemifloxacina para prevenir la formación de orina altamente concentrada.

Interacciones medicamentosas: la administración de dosis repetidas de LC 2280 no afecta la farmacocinética de dosis repetidas de teofilina, digoxina o anticonceptivo oral con etinilestradiol/levonorgestrel (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Interacciones medicamentosas**).

La administración concomitante de LC 2280 y carbonato de calcio, cimetidina, omeprazol, o un anticonceptivo oral con estrógeno/progesterona producen cambios menores en la farmacocinética de la gemifloxacina, los que se consideraron carentes de importancia clínica (ver **Farmacología Clínica**).

La administración concomitante de LC 2280 con probenecid producen un aumento del 45% en la exposición sistémica al gemifloxacina (ver **Farmacología Clínica**). LC 2280 no tiene un efecto importante en la acción anticoagulante de la warfarina en personas sanas que estaban en tratamiento estable con ese fármaco. Se presentaron informes sobre aumentos en el INR, o P1, y/o se han registrado episodios clínicos de sangrado en pacientes que usaron quinolonas, incluso gemifloxacina y warfarina o sus derivados. Además, la enfermedad infecciosa y su respectivo proceso inflamatorio, la edad y el estado general del paciente son factores de riesgo para el aumento de la actividad anticoagulante. Por lo tanto, el PT, el INR y otras pruebas de coagulación apropiadas deben controlarse cuidadosamente si se administra un

LABORATORIOS CASASCO S.A. I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MÉD. PROF. 11.037



1683

antimicrobiano de quinolona incluyendo LC 2280, concomitantemente con warfarina o sus derivados.

Las quinolonas forman quelatos con tierra alcalina y metales de transición. La absorción de gemifloxacina oral se reduce significativamente a causa de la administración concomitante de un antiácido que contenga aluminio y magnesio. Dentro de las 3 horas previas o las 2 horas posteriores de haber recibido LC 2280, no debería tomarse antiácidos que contengan magnesio y/o aluminio, o productos que contengan sulfato ferroso (hierro), preparaciones multivitamínicas que contengan zinc u otros cationes de metales, o comprimidos masticables/disolubles didanosina, o el polvo para solución oral de uso pediátrico. (Ver Farmacología Clínica)

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis: no se realizaron estudios a largo plazo en animales para determinar el potencial carcinogénico de la gemifloxacina.

Fotocarcinogénesis: la gemifloxacina no acortó el tiempo de desarrollo de tumores cutáneos inducidos por rayos UV en ratones albinos lampiños (Skh-1), por lo tanto no fue fotocarcinogénico en este modelo experimental. Estos ratones recibieron gemifloxacina oral e irradiación concurrentemente con estimulación de luz solar 5 días por semana durante 40 semanas, seguidas por 12 semanas sin tratamiento como período de observación. La dosis diaria de irradiación UV usada en este estudio fue de alrededor de 1/3 de la dosis mínima de irradiación UV que induciría eritema en humanos blancos. El tiempo promedio de desarrollo de tumores de piel en ratones lampiños fue similar en el grupo con control de vehículo (36 semanas) y en aquellos que recibieron hasta 100 mg/kg de gemifloxacina diarios (39 semanas). Al continuar con las dosis repetidas de 100 mg/kg diarios de gemifloxacina, los ratones experimentaron concentraciones de gemifloxacina de aproximadamente 7,4 µg/g. No existen datos sobre las concentraciones cutáneas de gemifloxacina en humanos, aunque las concentraciones de gemifloxacina en el plasma de los ratones se encuentran dentro del rango esperado de niveles de Cmax en el plasma humano (0,7-

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



11663

2,6 µg/ml, con una media global de alrededor de 1,6 µg/ml) luego de dosis orales múltiples de 320 mg.

Mutagénesis: la gemifloxacina no fue mutagénico en 4 cepas bacterianas (TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537) usadas en un ensayo de Ames, de reversión en *Salmonella*. No indujo micronúcleos en la médula ósea de los ratones luego de dosis intraperitoneales de hasta 40 mg/kg y no indujo síntesis de ADN no programadas en los hepatocitos de las ratas que recibieron dosis orales de hasta 1,600 mg/kg. *In vitro*, la gemifloxacina resultó clastogénico en los ensayos de linfoma de ratón y de aberraciones cromosómicas de linfocitos humanos. *In vivo*, resultó clastogénico en el ensayo del micronúcleo de ratas luego de la administración oral e intravenosa (≥ 800 mg/kg y ≥ 40 mg/kg, respectivamente), produciendo toxicidad medular. Aparentemente, la clastogenicidad de las fluoroquinolonas surge de la inhibición de la actividad de la topoisomerasa mamífera, que tiene implicaciones similares.

Deterioro de la fertilidad: la gemifloxacina no afectó la fertilidad de ratas macho o hembra a niveles del ABC luego de la administración oral (216 y 600 mg/kg/día), que fueron alrededor de 3 a 4 veces superiores a los niveles del ABC a la dosis clínicamente recomendada.

Embarazo: Efectos teratogénicos. Embarazo categoría C. El tratamiento con gemifloxacina durante la organogénesis provocó un retraso del crecimiento fetal en ratones (dosis oral en el orden de 450 mg/kg/día), ratas (dosis oral de 600 mg/kg/día) y conejos (dosis I.V. de 40 mg/kg/día) en niveles de ABC que fueron 2, 3 y 4 veces los de las mujeres que recibieron dosis orales de 320 mg. En ratas, este retardo en el crecimiento parecía ser reversible de acuerdo con un estudio de desarrollo prenatal y postnatal (no se estudió la reversibilidad de este efecto en ratones y conejos). El tratamiento de ratas preñadas a 8 veces la exposición clínica (basado en comparaciones del ABC) causó malformaciones cerebrales y oculares fetales, con presencia de toxicidad materna.

El nivel global de exposición libre de efectos en animales preñados fue de aproximadamente 0,8 a 3 veces la exposición clínica.

LABORATORIOS CASASCO S.A.C.

D^r. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAY. PROF. 11.037



7663

No se determinó la seguridad de la gemifloxacina en mujeres embarazadas. Gemifloxacina no debe usarse en mujeres embarazadas a menos que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo para el feto. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Lactancia: Gemifloxacina se excreta en la leche materna de las ratas. No hay información sobre la excreción de gemifloxacina en la leche humana. Por lo tanto, la gemifloxacina no debe usarse en las mujeres que están amamantando, a menos que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo para el lactante.

Uso pediátrico: no se determinó la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años. Las fluoroquinolonas, incluido la gemifloxacina, causan artropatía y osteocondrosis en animales inmaduros (ver **Advertencias**).

Uso geriátrico: de la cantidad total de los pacientes tratados con gemifloxacina en los estudios clínicos, 30% (2.064) tenían al menos 65 años de edad, mientras que 12% (779) tenían al menos 75 años. No se observaron diferencias globales en la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes; el índice de eventos adversos para este grupo fue similar o menor que para los sujetos más jóvenes, con la excepción de la incidencia de erupción cutánea (rash) que fue menor en los ancianos comparada con los pacientes menores de 40 años.

Reacciones Adversas

En estudios clínicos, 6.775 pacientes recibieron dosis orales diarias de 320 mg de gemifloxacina. Además, 1.797 voluntarios sanos y 81 pacientes con deterioro renal o hepático recibieron dosis individuales o repetidas de gemifloxacina en estudios de farmacología clínica. La mayoría de las reacciones adversas experimentadas por los pacientes se consideraron de gravedad leve a moderada. El tratamiento con gemifloxacina se interrumpió debido a un evento adverso (posible o probablemente relacionado) en 2,2% de los pacientes, principalmente a causa de erupción cutánea (rash) (0,9%), diarrea (0,3%), urticaria (0,3%) y vómitos (0,2%). Los antibióticos comparadores se suspendieron debido a un evento adverso a una tasa global comparable del 2,1%, principalmente por diarrea (0,5%), náuseas (0,3%), vómitos (0,3%) y erupción cutánea (rash) (0,3%).

LABORATORIOS CASABCO S.A. C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
MAT. PROF. 11.037



7663

Los eventos adversos relacionados con el fármaco, clasificados como posible o probablemente relacionados con una frecuencia $\geq 1\%$ en pacientes que recibieron 320 mg de gemifloxacina versus el fármaco comparador (antibióticos betalactámicos, macrólidos u otras fluoroquinolonas) fueron los siguientes: diarrea 3,6% vs 4,6%; erupción cutánea (rash) 2,8% vs 0,6%; náuseas 2,7% vs 3,2%; dolor de cabeza 1,2% vs 1,5%; dolor abdominal 0,9% vs 1,1%; vómitos 0,9% vs 1,1%; mareos 0,8% vs 1,5% y alteración del gusto 0,3% vs 1,9%.

La gemifloxacina parece tener un bajo potencial para provocar fotosensibilidad. En los estudios clínicos, la fotosensibilidad relacionada con el tratamiento sólo se observó en 0,039% (3/7.659) de los pacientes.

Los eventos adversos adicionales relacionados con el fármaco (posible o probablemente relacionados) observados en $> 0,1\%$ a 1% de los pacientes que recibieron 320 mg de gemifloxacina, incluyeron: dolor abdominal, anorexia, artralgia, constipación, dermatitis, mareos, boca seca, dispepsia, fatiga, flatulencia, infecciones fúngicas, gastritis, moniliasis genital, hiperglucemia, insomnio, leucopenia, moniliasis, prurito, somnolencia, alteración del sabor, trombocitopenia, urticaria, vaginitis y vómitos.

Otros eventos adversos, informados en los ensayos clínicos, que tienen importancia clínica potencial y que se consideraron que podrían tener una relación con el fármaco y que se presentaron en $\geq 0,1\%$ de los pacientes fueron: orina anormal, anemia, astenia, dolor de espalda, bilirrubinemia, disnea, eccema, eosinofilia, rubor, gastroenteritis, granulocitopenia, sofocos, aumento de la GGT, calambres en las piernas, mialgia, nerviosismo, trastornos gastrointestinales no especificados, faringitis, neumonía, trombocitopenia, temblores, vértigo y visión anormal.

Cambios en las pruebas de laboratorio: los porcentajes de los pacientes que recibieron dosis múltiples de gemifloxacina y presentaron resultados anormales de las pruebas de laboratorio se citan a continuación. Se desconoce si esas anomalías estaban relacionadas a la gemifloxacina o a una enfermedad subyacente.

Química clínica: TGP aumentada (1,5%), TGO aumentada (1,1%), creatina fosfoquinasa aumentada (0,6%), potasio aumentado (0,5%), sodio disminuido (0,3%), gamma glutamil transferasa aumentada (0,5%), fosfatasa alcalina aumentada (0,3%),

LABORATORIOS CABASCO S.A.I.C.

/ Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. N. 037



1663

bilirrubina total aumentada (0,3%), nitrógeno de urea en sangre aumentado (0,3%), calcio disminuido (0,2%), albúmina disminuida (0,3%), creatinina sérica aumentada (0,2%), proteínas totales disminuidas (0,1%) y calcio aumentado (<0,1%).

Las elevaciones en CK se notaron de manera poco frecuente: 0,8% en pacientes con gemifloxacina vs 0,4% en pacientes comparadores.

Hematología: Plaquetas aumentadas (0,9%), neutrófilos disminuidos (0,5%), neutrófilos aumentados (0,5%), hematocrito disminuido (0,1%), plaquetas disminuidas (0,2%), glóbulos rojos disminuidos (0,1%), hematocrito aumentado (0,1%), hemoglobina aumentada (0,1%) y calcio aumentado (<0,1%).

En estudios clínicos, aproximadamente el 7% de los pacientes tratados con gemifloxacina presentaron valores de TGP elevados inmediatamente antes del ingreso al estudio. De estos pacientes, aproximadamente el 10% mostró un posterior aumento de la TGP en la visita durante el tratamiento y el 5% mostró un posterior aumento en la visita del fin del tratamiento. Ninguno de estos pacientes mostró evidencias de ictericia hepatocelular. En cuanto a los comparadores combinados, aproximadamente 6% presentó valores elevados de TGP inmediatamente antes del ingreso al estudio. De estos pacientes, aproximadamente 7% mostró una posterior elevación de la TGP en la visita en tratamiento y 4% mostró una posterior elevación en la visita del fin del tratamiento.

Sobredosificación

Cualquier sintomatología relacionada con la sobredosis deberá tratarse sintomáticamente. No se conoce un antídoto específico. En el caso de una sobredosis oral aguda, se debe vaciar el estómago induciendo el vómito o mediante lavado gástrico; se deberá observar cuidadosamente al paciente y tratarlo sintomáticamente, manteniendo una hidratación apropiada. La hemodiálisis elimina del plasma alrededor de 20 a 30% de una dosis oral de gemifloxacina.

La mortalidad se produjo con dosis orales de gemifloxacina de 1,600 mg/kg en ratas y de 320 mg/kg en ratones. Las dosis intravenosas letales mínimas en estas especies fueron de 160 y 80 mg/kg, respectivamente. Los signos tóxicos luego de la administración de una dosis única oral alta (400 mg/kg) de gemifloxacina en los roedores in-

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. 2809-11.037



1663

cluyeron ataxia, letargo, piloerección, temblores y convulsiones clónicas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: envases con 5, 7, 10 y 14 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión:

Forma de Conservación

- Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura inferior a 30°C, proteger de la luz.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-012026-09-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **1663**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: LC 2280

Nombre/s genérico/s: GEMIFLOXACINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: AV. BOYACÁ 237/241, CAPITAL FEDERAL (LABORATORIOS CASASCO SAIC).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LC 2280.

Clasificación ATC: JO1MA15.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

INFECCIONES CAUSADAS POR CEPAS SENSIBLES DE LOS MICRORGANISMOS DESIGNADOS EN LAS INFECCIONES ENNUMERADAS A CONTINUACIÓN: EXACERBACION AGUDA DE BRONQUITIS CRONICA CAUSADAS POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE, HAEMOPHILUS INFLUENZAE, HAEMOPHILUS PARA INFLUENZAE O MORAXELLA CATARRALIS. NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (DE GRAVEDAD LEVE A MODERADA) CAUSADA POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE (INCLUSO CEPAS MULTIRESISTENTES), HAEMOPHILUS INFLUENZAE, MORAXELLA CATARRALIS, MYCOPLASMA PEUMONIAE, CHALMYDIA PNEUMONIAE O KLIBSIELLA PNEUMONIAE. EL STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE MULTIRESISTENTE, INCLUYE LAS CEPAS ANTERIORMENTE CONOCIDAS COMO SRP (STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE RESISTENTE A LA PENICILINA) Y LAS CEPAS RESISTENTES A DOS O MAS DE LOS SIGUIENTES ANTIBIÓTICOS: PENICILINA, CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN, MACROLIDOS, TETRACICLINAS Y TRIMETOPRIMA / SULFAMETAXOL

Concentración/es: 320.00 mg. de GEMIFLOXACINA (MESILATO SESQUIHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GEMIFLOXACINA (MESILATO SESQUIHIDRATO) 320.00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 8.25 mg, TALCO 3.75 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 65.58 mg, POLIETILENGLICOL 6000 2.10 mg, POVIDONA K 30 22.75 mg, CROSPVIDONA 33.00 mg, BIOXIDO DE TITANIO 3.90 mg,

MA



Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 4.50 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC/PVDC CON PROTECCIÓN UV

Presentación: BLISTER CON 5, 7, 10, 14, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS
ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: BLISTER CON 5, 7, 10, 14, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS,
SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. el Certificado N° 55476

en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 09 ABR 2010 de _____

siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

1663

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.