



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

DISPOSICIÓN N° 0378

BUENOS AIRES, 15 ENE 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021078-12-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones NORGREEN S.A. 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 registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

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

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



DISPOSICIÓN N° 0378

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

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 el mencionado Instituto, 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 General 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 el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/13.

Por ello;

Juan



DISPOSICIÓN N° 0378

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

EL ADMINISTRADOR NACIONAL 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 LEVOFLOXACINA NORGREEN y nombre/s genérico/s LEVOFLOXACINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por NORGREEN S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

8
ARTICULO 2º - Autorízase 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.

[Firma manuscrita]



DISPOSICIÓN N° 0378

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

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se 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. Inscribáse 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°:1-0047-0000-021078-12-7

DISPOSICIÓN N°: 0378

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **0378**

Nombre comercial: LEVOFLOXACINA NORGREEN..

Nombre/s genérico/s: LEVOFLOXACINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CALLE N° 2, ENTRE 1 y 3, PARQUE INDUSTRIAL GRAL.
SAVIO, LOCALIDAD BATAN, PDO. GRAL PUEYRREDON, PCIA. BUENOS AIRES.

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

5. Forma farmacéutica: SOLUCION PARENTERAL DE GRAN VOLUMEN.

Nombre Comercial: LEVOFLOXACINA NORGREEN.

Clasificación ATC: J01MA.

Indicación/es autorizada/s: INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR E INFERIOR INCLUYENDO SINUSITIS, EXACERBACION AGUDA DE BRONQUITIS CRONICA, NEUMONIA ADQUIRIDA DE LA COMUNIDAD Y NEUMONIA NOSOCOMIAL. INFECCIONES DE LA PIEL Y ESTRUCTURAS DE LA PIEL COMO IMPETIGO, ABSCESOS, FORUNCULOSIS, CELULITIS Y ERISPELAS,



0378

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

COMO ASI TAMBIEN INFECCIONES COMPLICADAS DE LA PIEL Y ESTRUCTURAS DE LA PIEL. INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO INCLUYENDO PIELONEFRITIS AGUDA. PROSTATIS BACTERIANA CRONICA. OSTEOMIELITIS. ANTRAX POR INHALACION (POST-EXPOSICION): PARA PREVENIR EL DESARROLLO DE ANTRAX POR INHALACION COMO CONSECUENCIA DE UNA EXPOSICION AL BACILLUS ANTHRACIS. LEVOFLOXACINA NO HA SIDO PROBADA EN HUMANOS PARA LA PREVENCION DE ANTRAX POR INHALACION (POSTEXPOSICION). SIN EMBARGO, CONCENTRACIONES PLASMATICAS ALCANZADAS EN HUMANOS SON RAZONABLEMENTE PROBABLES PARA PREDECIR EFICACIA. LEVOFLOXACINA ESTA INDICADA PARA LAS INFECCIONES ANTES MENCIONADAS CUANDO SON PRODUCIDAS POR CEPAS SUSCEPTIBLES DE LAS BACTERIAS EN LAS QUE SE HA DEMOSTRADO EFICACIA CLINICA.

§

Concentración/es: 500 mg de LEVOFLOXACINA (COMO LEVOFLOXACINA HEMIHDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LEVOFLOXACINA (COMO LEVOFLOXACINA HEMIHDRATO) 500 mg.

Excipientes: DEXTROSA ANHIDRA 5000 mg, AGUA ESTERIL PARA INYECTABLE C.S.P. 100 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: SACHET DE POLIPROPILENO CON SOBRE ENVASES DE



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

POLIETILENO NEGRO OPACO, SACHET DE PEBD EN BOLSA DE PE NEGRO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 25, 50 Y 100 SACHET/ BOLSAS CON 100 ml DE SOLUCIÓN, SIENDO TODAS LAS PRESENTACIONES PARA USO HOSPITALARIA EXCLUSIVA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 25, 50 Y 100 SACHET/ BOLSAS CON 100 ml DE SOLUCIÓN, SIENDO TODAS LAS PRESENTACIONES PARA USO HOSPITALARIA EXCLUSIVA.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **0378**

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

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

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **0378**

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

0378

LEVOFLOXACINA NORGREEN
LEVOFLOXACINA 500 mg/100mL

Solución Inyectable I.V.
Uso Profesional Exclusivo

Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada

Formula Cualicuantitativa:

Cada 100 ml de solución contiene:
Levofloxacin (como hemihidrato) 500 mg
Dextrosa Anhidra 5000 mg
Agua estéril para inyección c.s.p. 100 mL

El aspecto de LEVOFLOXACINA I.V. puede variar de una solución de color amarillo claro a amarillo verdoso. Esto no afecta de manera adversa la potencia del producto.

ACCION TERAPEUTICA: Antibiótico de amplio espectro.

INDICACIONES:

Infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, incluyendo sinusitis, exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía adquirida de la comunidad y neumonía nosocomial.

Infecciones de la piel y estructuras de la piel como impétigo, abscesos, forunculosis, celulitis y erisipelas, como así también infecciones complicadas de la piel y estructuras de la piel.

Infecciones del tracto urinario, incluyendo pielonefritis aguda.

Prostatitis bacteriana crónica

Osteomielitis.

Ántrax por Inhalación: (post-exposición): Para prevenir el desarrollo de Ántrax por Inhalación como consecuencia de una exposición al *Bacillus anthracis*.

**Levofloxacin no ha sido probada en humanos para la prevención de Ántrax por Inhalación (post exposición). Sin embargo, concentraciones plasmáticas alcanzadas en humanos son razonablemente probables para predecir Eficacia.*

LEVOFLOXACINA está indicado para las infecciones antes mencionadas cuando son producidas por cepas susceptibles de las siguientes bacterias en las que se ha demostrado eficacia clínica:

AEROBIOS GRAM-POSITIVOS:

Enterococcus (Streptococcus) faecalis

Staphylococcus aureus (MSSA)

Staphylococcus epidermidis (MSSE)

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae (incluyendo *S. pneumoniae* penicilino- y macrólido-resistente)

Streptococcus pyogenes

AEROBIOS GRAM-NEGATIVOS:

Citrobacter freundii

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella oxytoca

NORGREEN S.A.
Paola M. Bessoga
DIRECTORA TÉCNICA - FARMACÉUTICA
M.N. 14320 M.P. 16935

NORGREEN S.A.
Luis Emilio Toro Artusa
PRESIDENTE

0378

Klebsiella pneumoniae
Legionella pneumophila
Moraxella (Branhamella) catarrhalis
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

OTROS MICROORGANISMOS:

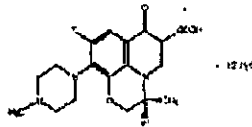
Chlamydia pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae
*Bacillus anthracis**

*Se ha visto que Levofloxacin es activa contra *Bacillus anthracis* en ambos vitro y por el uso de niveles plasmáticos como un marcador sustituto en el modelo del mono rhesus para Antrax (post-exposición).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

QUÍMICA

Levofloxacin es un agente antibacteriano sintético de amplio espectro para administración oral o intravenosa. Químicamente, la Levofloxacin, una carboxiquinolona quiral fluorinada, es el enantiómero puro (-) - (S)- de la ofloxacin racémica. Su nombre químico es (S)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-ácido carboxílico hemihidrato. La estructura química es:



Su fórmula empírica es $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$, y su peso molecular es 370,38.

Levofloxacin es un polvo cristalino o cristal de color blanco amarillento claro a blanco amarillento.

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de Acción

La Levofloxacin es el isómero L del racemato ofloxacin, un agente antibacteriano perteneciente al grupo de las quinolonas. La actividad antibacteriana de la ofloxacin reside principalmente en el isómero L. El mecanismo de acción de la Levofloxacin y el de otros antibacterianos fluoroquinolona involucra la inhibición de la topoisomerasa IV bacteriana y la ADN girasa (que son topoisomerasa tipo II), enzimas necesarias para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN. En este aspecto, el isómero L produce más uniones de hidrógeno y por lo tanto, complejos más estables con la ADN girasa que el isómero D. Microbiológicamente, esto significa una actividad antibacteriana 25 a 40 veces superior del isómero L, Levofloxacin, en comparación con el isómero D. Las quinolonas, inhiben rápida y específicamente la síntesis del ADN bacteriano.

Microbiología

La Levofloxacin posee una actividad *in vitro* contra un amplio espectro de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, tanto aeróbicas como anaeróbicas. La actividad bactericida de Levofloxacin es rápida y frecuentemente se produce en la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) o cercana a ella.

Levofloxacin exhibe actividad *in vitro* contra la mayoría de las cepas de los siguientes organismos, sin embargo, la seguridad y la eficacia de la Levofloxacin para el

NORGREEN S.A.
 Paola M. Bessaga
 DIRECTORA TÉCNICA - FARMACÉUTICA
 M.N. 14320 M.P. 16935

NORGREEN S.A.
 Luis Emilio Terry Artusa
 PRESIDENTE

0378

tratamiento de las infecciones clínicas debido a estos organismos no han sido establecidas en ensayos adecuados ni bien controlados

AEROBIOS GRAM-POSITIVOS

Enterococcus avium
Enterococcus faecium
Staphylococcus aureus (MRSA)
Staphylococcus epidermidis (MRSE)
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus constellatus
Streptococcus (Grupo C/F)
Streptococcus (Grupo D)
Streptococcus (Grupo G)
Streptococcus milleri
Streptococcus sanguis
Streptococcus (Grupo Viridans)

AEROBIOS GRAM-NEGATIVOS

Acinetobacter baumannii
Acinetobacter lwoffii
Aeromonas hydrophila
Bordetella pertussis
Campylobacter jejuni
Citrobacter (diversus) koseri
Pantoea (Enterobacter) aerogenes
Enterobacter agglomerans
Enterobacter sakazakii
Flavobacterium meningosepticum
Legionella spp.
Morganella morganii
Neisseria gonorrhoeae
N.gonorrhoeae (que produce penicilinas)
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Providencia spp.
Providencia stuartii
Pseudomonas fluorescens
Pseudomonas putida
Salmonella enteritidis
Salmonella spp.
Serratia liquefaciens
Serratia spp.
Shigella spp.
Stenotrophomonas maltophilia
Vibrio cholerae
Vibrio parahaemolyticus
Yersinia enterocolitica

OTROS MICROORGANISMOS

Mycobacterium fortuitum
Mycobacterium kansasii
Mycobacterium marinum
Mycobacterium tuberculosis
Mycoplasma fermentans
Mycoplasma hominis

ANAEROBIOS GRAM-POSITIVOS

Clostridium perfringens
Clostridium spp.
Peptostreptococcus anaerobius
Peptostreptococcus magnus
Propionibacterium acnes

ANAEROBIOS GRAM-NEGATIVOS

Bacteroides distasonis
Bacteroides fragilis
Bacteroides intermedius
Veillonella parvula

NORGREEN S.A.

Paola M. Bessoga
DIRECTORA TÉCNICA - FARMACÉUTICA
M.N. 14520 M.P. 18938

NORGREEN S.A.

Lula Emilio Terry Artusa
PRESIDENTE



Ureaplasma urealyticum

La Levofloxacin es activa contra las cepas que producen beta-lactamasa de los organismos antes mencionados.

La Levofloxacin no es activa contra Treponema pallidum.

La resistencia a la Levofloxacin debido a la mutación espontánea in vitro es una ocurrencia poco frecuente (rango: 10^{-9} a 10^{-10}). Si bien se ha observado resistencia cruzada entre la Levofloxacin y otras fluoroquinolonas, algunos organismos resistentes a otras quinolonas, incluyendo ofloxacin, pueden ser susceptibles a la Levofloxacin. Si la prueba de susceptibilidad de la Levofloxacin no se encuentra disponible, la susceptibilidad del organismo a la ofloxacin puede usarse para predecir la susceptibilidad a la Levofloxacin. Sin embargo, si bien los organismos susceptibles a la ofloxacin pueden considerarse susceptibles a la Levofloxacin, la conversión no siempre es verdadera.

PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD

Técnicas de Dilución: Los métodos cuantitativos se utilizan para determinar las concentraciones inhibitorias mínimas antimicrobianas (CIMs). Estas CIMs proporcionan estimados de la susceptibilidad de bacterias para los compuestos antimicrobianos. Las CIMs deben determinarse usando un procedimiento estandarizado. Los procedimientos estandarizados se basan en un método de dilución (caldo o agar) o equivalente con concentraciones estandarizadas de inóculo y concentraciones estandarizadas de polvo de Levofloxacin. Los valores de MIC deben interpretarse de acuerdo con los siguientes criterios:

MIC (µg/ml) Interpretación

≤ 2 Susceptible (S)

4 Intermedio (I)

≥ 8 Resistente (R)

Un informe de "Susceptible" indica que el patógeno probablemente se inhiba si el compuesto antimicrobiano en la sangre alcanza las concentraciones que se obtienen habitualmente. Un informe de "Intermedio" indica que el resultado debe considerarse equivoco y, si el microorganismo no es totalmente susceptible a las drogas alternativas, clínicamente viables, la prueba debe repetirse. Esta categoría implica una posible aplicabilidad clínica en los sitios corporales donde la droga se concentra fisiológicamente o en situaciones donde puede utilizarse la alta dosificación de la droga. Esta categoría también proporciona una zona reguladora que evita que los pequeños factores técnicos no controlados causen mayores discrepancias en la interpretación. Un informe "Resistente" indica que el patógeno probablemente no se inhiba si el compuesto antimicrobiano en la sangre alcanza las concentraciones que se obtienen habitualmente; se debe seleccionar otra terapia.

Los procedimientos estandarizados de pruebas de susceptibilidad requieren el uso de microorganismos de control de laboratorio para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio. El polvo de Levofloxacin estándar debe proporcionar los siguientes valores de MIC:

| Microorganismo | | MIC (µg/ml) |
|--------------------------|------------|---------------|
| Escherichia coli | ATCC 25922 | 0,008 – 0,060 |
| Escherichia coli | ATCC 35218 | 0,015 – 0,060 |
| Enterococcus faecalis | ATCC 29212 | 0,250 – |
| 2,000 | | |
| Pseudomonas aeruginosa | ATCC 27853 | 0,500 – 4,000 |
| Staphylococcus aureus | ATCC 29213 | 0,060 – |
| 0,500 | | |
| Haemophilus influenzae | ATCC 49247 | 0,008 – 0,030 |
| Streptococcus pneumoniae | ATCC 49619 | 0,500 – |
| 2,000 | | |

NORGREEN S.A.
 Paola M. Bassaga
 DIRECTORA TÉCNICA - FARMACÉUTICA
 M.N. 14520 M.P. 18938

NORGREEN S.A.
 Luis Emilio Terry Artusa
 PRESIDENTE

0378

Técnicas de Difusión: Los métodos cuantitativos que requieren una medición de los diámetros de zona también proporcionan estimados reproducibles de la susceptibilidad de bacterias a los compuestos antimicrobianos. Dicho procedimiento estandarizado requiere el uso de las concentraciones estandarizadas de inóculo. Este procedimiento utiliza discos de papel impregnados con 5 µg de Levofloxacin para evaluar la susceptibilidad de los microorganismos a la Levofloxacin.

Los informes de laboratorio que proporcionan resultados de la prueba estándar de susceptibilidad de un solo disco con un disco de 5 µg de Levofloxacin debe interpretarse de acuerdo con los siguientes criterios:

| Diámetro de zona (mm) | Interpretación |
|-----------------------|-----------------|
| ≥ 17 | Susceptible (S) |
| 14-16 | Intermedio (I) |
| ≤ 13 | Resistente (R) |

La interpretación debe ser según se detalló anteriormente para los resultados que utilizan técnicas de dilución. La interpretación incluye la correlación del diámetro obtenido en la prueba del disco con la MIC para la Levofloxacin.

Del mismo modo que con las técnicas estandarizadas de dilución, los métodos de difusión requieren el uso de microorganismos de control de laboratorio que se usan para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio. Para la técnica de difusión, el disco de 5 µg de Levofloxacin debe proporcionar los siguientes diámetros de zona en estas cepas de control de calidad de los ensayos de laboratorio:

| Microorganismo Zona (mm) | | Diámetro de |
|-----------------------------|------------|-------------|
| Escherichia coli | ATCC 25922 | 29 - 37 |
| Pseudomonas aeruginosa | ATCC 27853 | 19 - 26 |
| Staphylococcus aureus | ATCC 25923 | 25 - 30 |
| Haemophilus influenzae | ATCC 49247 | 32 - 40 |
| Streptococcus pneumoniae | ATCC 49619 | 20 - 25 |

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Después de una dosis única intravenosa de 60 minutos de Levofloxacin aplicada a voluntarios sanos, la concentración plasmática máxima obtenida fue de 6,2 µg/ml, después de una dosis de 500 mg difundida durante 60 minutos y 11.3 µg/ml después de una dosis de 750 mg difundida durante 90 minutos.

El perfil de la concentración plasmática de Levofloxacin después de la administración i.v. es similar y comparable en el grado de exposición (AUC) que se observó para los comprimidos de Levofloxacin cuando se administraron dosis iguales (mg/mg). Por lo tanto, las vías de administración oral e i.v. pueden considerarse intercambiables.

La farmacocinética de la Levofloxacin es lineal y predecible después de regímenes de dosis orales únicas y múltiples. Después de dosis orales únicas de 250 a 1000 mg de Levofloxacin, las concentraciones plasmáticas aumentan proporcionalmente con la dosis según se muestra a continuación:

Después de una dosificación intravenosa, las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas obtenidas después de múltiples regímenes de una vez al día fueron alrededor de 6,4 y 0,6 µg/ml, respectivamente; después de una múltiple dosificación intravenosa de dos veces al día, estos valores son alrededor de 7,9 y 2,3 µg/ml, respectivamente.

ÁNTRAX POR INHALACIÓN:

Exposiciones a Levofloxacin (Cmax y AUC) en pacientes adultos que recibieron regímenes de 500 mg por vía oral o intravenosa una vez al día que excedieron

NORGREEN S.A.
 Paola M. Bessaga
 DIRECTORA TÉCNICA - FARMACÉUTICA
 M.N. 14320 M.P. 19933

NORGREEN S.A.
 Luis Emilio Tard Artusa
 PRESIDENTE

0378

aquellos que, en monos rhesus, fueron asociados con un progreso estadísticamente significativo.

En adultos, la seguridad de Levofloxacin para duraciones de tratamientos de hasta 28 días es bien caracterizada. De todos modos, información perteneciente a usos extendidos de 500 mg diarios hasta 60 días es limitado.

Distribución

El volumen medio de distribución de la Levofloxacin por lo general varía de 74 a 112 l después de dosis únicas y múltiples de 500 mg, indicando distribución esparcida en los tejidos corporales. La penetración de la Levofloxacin en los tejidos de la piel es rápida y extensiva. La relación de biopsia del tejido de la piel a AUC plasmática es de aproximadamente 2. La relación del líquido a AUC plasmática es de aproximadamente 1. La Levofloxacin también penetra rápidamente en tejidos óseos corticales y esponjosos tanto en la cabeza femoral como en el fémur distal. Las concentraciones máximas de Levofloxacin en estos tejidos varían de 2,4 a 15 µg/g por lo general obtenidas en 2 a 3 horas después de la dosificación oral.

In vitro, en un rango clínicamente relevante (1 a 10 µg/ml) de concentraciones séricas/plasmáticas de Levofloxacin, la Levofloxacin se encuentra aproximadamente 24 a 38 % unida a las proteínas séricas a través de todas las especies estudiadas, según lo determinado por el método de diálisis de equilibrio. La Levofloxacin se encuentra principalmente unida a la albúmina sérica en seres humanos. La Levofloxacin que se une a las proteínas séricas es independiente de la concentración de la droga.

Metabolismo y Eliminación

La Levofloxacin es estereoquímicamente estable en plasma y orina y no se invierte metabólicamente a su enantiómero, la D-ofloxacin. La Levofloxacin pasa el metabolismo limitado en seres humanos y principalmente se excreta como droga inalterada en la orina.

Después de una administración oral, aproximadamente el 87 % de la dosis administrada se recuperó como droga inalterada en la orina dentro de las 48 horas, mientras que menos del 4 % de la dosis se recuperó en las heces en 72 horas. Menos del 5 % de una dosis administrada se recuperó en la orina como metabolitos N-óxido y desmetilo, los únicos metabolitos identificados en seres humanos. Estos metabolitos tienen actividad farmacológica poco relevante.

La vida media de eliminación plasmática terminal promedio de la Levofloxacin varía de aproximadamente 6 a 8 horas después de dosis únicas o múltiples de Levofloxacin. El *clearance* renal y el *clearance* corporal aparente medio total variaron alrededor de 144 a 226 ml/min y 96 a 142 ml/min, respectivamente. El *clearance* renal con más de porcentaje de filtración glomerular sugiere que se produce secreción tubular de la Levofloxacin además de su filtración glomerular. La administración concomitante ya sea de cimetidina o de probenecid proporciona aproximadamente una reducción del 24 % y 36 % en el *clearance* renal de la Levofloxacin, indicando que la secreción de la Levofloxacin se produce en el túbulo proximal renal. No se hallaron cristales de Levofloxacin en ninguna muestra de orina recientemente recolectada de pacientes recibiendo Levofloxacin.

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

LEVOFLOXACINA I.V. sólo debe ser administrado por infusión intravenosa. No se debe administrar por vía intramuscular, intraperitoneal ni subcutánea.

ADVERTENCIA: SE DEBE EVITAR LA INFUSIÓN INTRAVENOSA RÁPIDA O EN BOLO. La inyección de Levofloxacin debe ser aplicada por vía intravenosa lenta durante un período de no menos de 60 minutos para 250 mg o 500 mg (Ver **ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES PARA SU USO**). La dosis habitual para adultos de levofloxacin. es de 250, 500 o 750 mg administrada por infusión lenta durante un período de 60 a 90 minutos cada 24 horas según se describe en la siguiente tabla de dosificación.

NORGREEN S.A.

Paola M. Bessega
DIRECTORA TÉCNICA - FARMACÉUTICA
M.N. 14320 M.P. 1993E

NORGREEN S.A.

Luis Emilio Terry Artusa
PRESIDENTE

Programa de Dosificación

0378

Pacientes con función renal normal (Clcr mayor a 50 ml/mi)

| Infección* | Dosis unitaria | Frecuencia | Duración |
|---|----------------|------------|----------------|
| Exacerbación aguda de bronquitis crónica | 500 mg | C/ 24 hs | 5-7 días |
| Neumonía adquirida de la comunidad | 500 mg | C/ 24 hs | 7-14 días |
| Neumonía adquirida de la comunidad | 750 mg | C/ 24 hs | 5 días |
| Sinusitis | 500 mg | C/ 24 hs | 10 a 14 días |
| Sinusitis | 750 mg | C/ 24 hs | 5 días |
| Neumonía hospitalaria | 750 mg | C/ 24 hs | 7-14 días |
| Infecciones de la piel y partes blandas | 500 mg | C/ 24 hs | 7-10 días |
| Infecciones Complicadas de la piel y partes blandas | 750 mg | C/ 24 hs | 7 a 14 días |
| Prostatitis Bacteriana Crónica | 500 mg | C/24 hs | 28 días |
| Infecciones no complicadas del Tracto Urinario | 250 mg | C/ 24 hs | 3 días |
| Infecciones complicadas del Tracto Urinario y Pielonefritis aguda | 250 mg | C/ 24 hs | 10 días |
| Infecciones complicadas del Tracto Urinario y Pielonefritis aguda | 750 mg | C/24 hs | 5 días |
| Osteomielitis | 500 mg | C/24 hs | 6 a 12 semanas |

*Debido a los patógenos designados

Se debe administrar Levofloxacina con precaución en presencia de insuficiencia renal. Se debe realizar una observación clínica cuidadosa y estudios de laboratorio adecuados antes y durante la terapia ya que se puede reducir la eliminación de Levofloxacina.

No es necesario realizar ajustes para pacientes con un clearance de creatinina ≥ 50 ml/min.

En aquellos pacientes con deterioro de la función renal (clearance de creatinina < 50 ml/min), es necesario un ajuste del régimen de dosificación para evitar la acumulación de Levofloxacina debido a una disminución del clearance.

La siguiente tabla muestra cómo ajustar la dosis en base al clearance de creatinina

Pacientes con insuficiencia renal (es decir $CL_{CR} \leq 50$ ml/min)

| Estado Renal | Dosis inicial | Dosis Posterior |
|---|----------------------------------|-----------------|
| <i>Infecciones respiratorias Agudas/Infecciones de piel y partes blandas no Complicadas/Osteomielitis/Neumonía adquirida de la comunidad/Sinusitis/Prostatitis Bacteriana Crónica</i> | | |
| $CL_{CR} 50$ a 80 ml/min | No es necesario ajustar la dosis | |
| $CL_{CR} 20$ a 49 ml/min | 500 mg | 250 mg c/24 hs |
| $CL_{CR} 10$ a 19 ml/min | 500 mg | 250 mg c/48 hs |
| Hemodiálisis | 500 mg | 250 mg c/48 hs |
| NAC | 500 mg | 250 mg c/48 hs |

NORGREEN S.A.
 Paola M. Bessega
 RECTORA TÉCNICA - FARMACÉUTICA
 M.N. 14920 M.P. 10935

NORGREEN S.A.
 Luis Emilio Terry Artusa
 PRESIDENTE

0378

*Infecciones de piel y partes blandas
 Complicadas/Neumonía Nosocomial
 Neumonía adquirida de la
 Comunidad/Sinusitis Bacteriana
 Aguda*

| | | |
|---------------------------------|--------|----------------|
| CL _{CR} 20 a 49 ml/min | 750 mg | 750 mg c/48 hs |
| CL _{CR} 10 a 19 ml/min | 750 mg | 500 mg c/48 hs |
| Hemodialis | 750 mg | 500 mg c/48 hs |
| Diálisis peritoneal ambulatoria | 750 mg | 500 mg c/48 hs |

*Infección Urinaria
 Complicada/Pielonefritis Aguda*

| | | |
|---|-------------------------------------|----------------|
| CL _{CR} ≥ 20 ml/min | No es necesario ajustar la dosis | |
| CL _{CR} 10 a 19 ml/min | 250 mg | 250 mg c/48 hs |
| <i>Infección Urinaria no complicada</i> | No es necesario ajustar la dosis | |

CL_{CR} Clearence de creatinina

Cuando sólo se conoce el valor de creatinina sérica, se puede utilizar la siguiente fórmula para estimar el *clearance* de creatinina hasta determinar el valor correspondiente:

Hombres: $CL_{CR} \text{ (ml/min)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$

Mujeres: 0,85 x el valor calculado para hombres
 La creatinina sérica debería representar una función renal estable

| <i>Régimen de Dosificación Alternativo c/24 hs para Pacientes con Insuficiencia Renal</i> | | | |
|---|--|--|---|
| Dosificación de la función Renal | Clearence de Creatinina 30 a 40 ml/min | Clearence de Creatinina <30 ml/min | Hemodialis o Diálisis Peritoneal Ambulatoria Crónica CAPD |
| Normal cada 24 hs | Dosis inicial de 750 mg luego 500 cada 24 hs | Dosis inicial de 750 mg luego 250 cada 24 hs | Dosis inicial de 750 mg luego 250 cada 24 hs |

Ántrax por Inhalación (post-exposición)
 Adultos: 500 mg cada 24 horas durante 60 días

Se debe comenzar con la administración de la droga lo antes posible después de una sospecha o confirmación de una exposición a *B. anthracis* en aerosol. Esta indicación se basa en un parámetro sustituto. Es probable que las concentraciones plasmáticas de Levofloxacin logradas en seres humanos predigan el beneficio clínico. (Ver **Propiedades Farmacocinéticas**).

No se ha estudiado la seguridad de Levofloxacin en adultos para duraciones de terapias de más allá de 28 días. Sólo se debe utilizar un tratamiento prolongado con Levofloxacin cuando el beneficio justifique el riesgo.

Se puede instituir una terapia secuencial (intravenosa a oral) según el criterio del médico.

NORGREEN S.A.
 Paola M. Bessoga
 DIRECTORA TÉCNICA - FARMACÉUTICA
 M.N. 14920 M.P. 18935

NORGREEN S.A.
 Luis Emilio Jery Artusa
 PRESIDENTE

LEVOFLOXACINA NORGREEN se presenta en envases para infusión que contienen una solución lista para usar de pre-mezcla de Levofloxacin en dextrosa al 5% de dosis única. El volumen de llenado es 100ml. NO ES NECESARIA LA DILUCION ADICIONAL DE ESTA PREPARACION. Cada envase para infusión ya contiene una solución diluida con el equivalente de 500 mg de Levofloxacin (5 mg/ml) en Dextrosa 5%

Este producto parenteral debe ser inspeccionado visualmente para determinar cualquier partícula extraña antes de la administración. Las muestras que contienen partículas visibles deben descartarse.

Debido a que los envases plásticos para infusión son de dosis única, cualquier resto de la porción no utilizada en el envase debe descartarse.

Ya que sólo se dispone de datos limitados sobre la compatibilidad de la inyección intravenosa de Levofloxacin con otras sustancias intravenosas, no deben agregarse aditivos u otras medicaciones a LEVOFLOXACINA NORGREEN en envases plásticos para infusión ni deben ser aplicados por infusión simultáneamente a través de la misma línea intravenosa. Si se utiliza la misma línea intravenosa para la infusión secuencial de varias drogas diferentes, la línea debe ser lavada antes y después de la infusión de LEVOFLOXACINA NORGREEN con una solución para infusión compatible con LEVOFLOXACINA NORGREEN y con cualquier otra(s) droga(s) administrada(s) por medio de esta línea común.

Instrucciones Para el Uso de LEVOFLOXACINA I.V. EN BOLSAS PARA INFUSIÓN

Para abrir:

1. Extraer el envoltorio externo tirando hacia afuera de los bordes libres del extremo inferior y remover la bolsa con la solución.
2. Controlar el envase para determinar si existe goteo mínimo presionándolo firmemente. Si se encuentran gotas, o si el sello no está intacto, descartar la solución, ya que la esterilidad puede estar comprometida.
3. No utilizar si la solución está turbia o si se observa precipitado.
4. Utilizar equipo estéril.
5. **ADVERTENCIA: No utilizar bolsas para infusión en conexiones seriadas.** Ese uso puede causar embolismo gaseoso debido al aire residual que pasó del recipiente primario antes de que la administración de la solución del recipiente secundario se haya completado.

Preparación para la administración:

1. Cerrar el dispositivo de control de flujo del kit de administración.
2. Retirar la cubierta de la parte inferior del envase.
3. Insertar el dispositivo de perforación del kit de administración en el puerto con un movimiento giratorio hasta que el dispositivo esté firmemente ajustado.
4. Suspender la bolsa de la gúa de suero
5. Presionar y liberar la cámara de goteo para establecer un adecuado nivel de fluido en la cámara durante la infusión de LEVOFLOXACINA I.V. EN BOLSAS PARA INFUSIÓN
6. Abrir la grampa de control de flujo para dejar salir el aire del kit. Cerrar la grampa.
7. Regular el ritmo de administración con la grampa de control del flujo.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES

La Levofloxacin no está indicada para el tratamiento de pacientes menores a los 18 años de edad. Las quinolonas, incluyendo la Levofloxacin, causan artropatía en animales jóvenes de diversas especies. (Ver Datos de seguridad preclínica). La incidencia de trastornos musculoesqueléticos definidos por el protocolo fue mayor en niños tratados durante aproximadamente 10 días con levofloxacin que en niños tratados con antibióticos no fluoroquinolonas durante aproximadamente 10 días. (Ver EVENTOS ADVERSOS).

Se han informado casos de hipersensibilidad y/o reacciones anafilácticas serias y ocasionalmente fatales en pacientes que recibían terapia con quinolonas, incluyendo Levofloxacin. Estas reacciones ocurren frecuentemente después de la primera dosis. Algunas reacciones estuvieron acompañadas por colapso cardiovascular, hipotensión/shock, convulsiones, pérdida del conocimiento, hormigueo, angioedema, obstrucción

NORGREEN S.A.

Paola M. Bessaga
SECTOR TÉCNICO FARMACÉUTICO
J.N. 14920 M.P. 18938

NORGREEN S.A.

Luis Emilio Terry Artusa
PRESIDENTE

0378

de las vías respiratorias, disnea, urticaria, picazón y otras reacciones cutáneas serias. A la primera aparición de rash cutáneo o cualquier otro signo de hipersensibilidad, debe discontinuarse inmediatamente la administración de Levofloxacin.

Se han informado casos serios y algunas veces fatales debidos a un mecanismo inmunológico desconocido en pacientes que recibían terapia con quinolonas, incluyendo con poca frecuencia, Levofloxacin. Estos eventos pueden ser severos y por lo general ocurren después de la administración de dosis múltiples. Las manifestaciones clínicas pueden incluir uno o más de los siguientes episodios: fiebre, rash o reacciones dermatológicas severas; vasculitis; artralgia; mialgia; neumonitis alérgica; nefritis intersticial; insuficiencia o falla renal aguda; hepatitis; ictericia; necrosis o falla hepática aguda; anemia, incluyendo hemolítica y aplásica; trombocitopenia, leucopenia; agranulocitosis; pancitopenia y/u otras anormalidades hematológicas. El producto debe ser inmediatamente interrumpido a la primera aparición de un rash cutáneo o de cualquier otro signo de hipersensibilidad, debiéndose instituir medidas de soporte. Se han informado convulsiones y psicosis tóxicas en pacientes que reciben quinolonas, incluyendo Levofloxacin. Las quinolonas pueden causar también un aumento de la presión intracraneana y estimulación del sistema nervioso central, que puede conducir a temblores, cansancio, ansiedad, mareos, confusión, alucinaciones, paranoia, depresión, pesadillas, insomnio, y con poca frecuencia, pensamientos o actos suicidas. Estas reacciones pueden ocurrir después de la primera dosis. Si estas reacciones ocurren en pacientes que reciben Levofloxacin, la droga debe ser discontinuada, debiéndose instituir medidas adecuadas de inmediato. Al igual que con todas las quinolonas, la Levofloxacin debe ser utilizada con precaución en pacientes con trastornos conocidos o sospechados del sistema nervioso central que puedan predisponer a convulsiones o a una disminución del umbral convulsivo (por ej., arteriosclerosis cerebral severa, epilepsia) o en presencia de otros factores de riesgo que puedan predisponer a convulsiones o disminuir el umbral convulsivo (por ej., tratamiento con cierto tipo de drogas, disfunción renal).

Se han reportado casos muy raros de polineuropatía axonal sensorial o sensorimotor que afecta a axones pequeños y/o largos resultando en parestesias, hipoestesias, disestesias y debilidad en pacientes que reciben quinolonas, incluyendo Levofloxacin. Levofloxacin debería discontinuarse si el paciente experimenta alguno de los síntomas anteriores. La Neuropatía Periférica asociada con el uso de quinolonas podría ser una condición irreversible.

Se han recibido reportes de casos aislados post-marketing de hepatotoxicidad severa (incluyendo hepatitis aguda y eventos fatales) por parte de pacientes tratados con levofloxacin. No se detectó evidencia de hepatotoxicidad seria asociada a la droga en estudios clínicos en más de 7000 pacientes. La hepatotoxicidad severa generalmente ocurre dentro de los 14 días de iniciado el tratamiento y la mayoría de los casos ocurre dentro de los 6 días. La mayoría de los casos de hepatotoxicidad severa no estaban asociados a hipersensibilidad. La mayoría de los reportes de hepatotoxicidad fatal ocurrieron en pacientes de 65 años de edad o más y la mayoría no estaban asociados a hipersensibilidad. La levofloxacin debe discontinuarse de inmediato si el paciente desarrolla signos y síntomas de hepatitis

Con casi todos los agentes antibacterianos incluyendo Levofloxacin se ha informado colitis pseudomembranosa, y puede variar en severidad desde leve hasta comprometer la vida del paciente. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea después de la administración de cualquier agente antibacteriano.

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de clostridios. Los estudios indican que una toxina producida por *Clostridium difficile* es una de las principales causas de la colitis asociada con antibióticos.

Algunas quinolonas, incluyendo Levofloxacin, han sido asociadas con la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma e infrecuentes casos de arritmia. Durante la farmacovigilancia post-marketing, han sido informados casos muy poco frecuentes de torsades de pointes en pacientes que toman Levofloxacin. Estos informes por lo

NORGREEN S.A.

Paola M. Bossaga
DIRECTORA TÉCNICA - FARMACÉUTICA
R.N. 14920 N.P. 10938

NORGREEN S.A.

Luis Emilio Terry Artusa
PRESIDENTE

0378

general incluían pacientes con condiciones médicas concurrentes o medicaciones concomitantes que pudieron contribuir. En un estudio con 48 voluntarios sanos que recibieron dosis simples de Levofloxacin 500, 1000 y 1500 mg y placebo, se observó un aumento dosis dependiente del intervalo QTc promedio. Estos cambios fueron pequeños y no fueron estadísticamente significativos con placebo para la dosis de 500 mg; estadísticamente significativo en forma variable para la dosis de 1000 mg dependiendo del método de corrección utilizado y estadísticamente significativo para la dosis de 1500 mg. Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios.

Levofloxacin deberla evitarse en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT, pacientes con hipocalcemia no corregida y pacientes que reciben agentes antiarrítmicos clase IA (quinidina, procainamida) o clase III (amiodarona, sotalol).

Debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia renal, ya que la Levofloxacin se excreta principalmente por vía renal. En pacientes con deterioro de la función renal, es necesario hacer un ajuste de la dosis para evitar la acumulación de Levofloxacin debido a la disminución en el *clearance* (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**)

Se han observado reacciones de fototoxicidad moderada a severa en pacientes expuestos a la luz del sol directa o luz ultravioleta (UV) mientras recibían terapia con quinolonas. Debe evitarse la exposición excesiva a la luz del sol o luz UV. No obstante, en estudios clínicos se ha observado fototoxicidad en menos del 0,1 % de los pacientes. Si ocurre fototoxicidad, el tratamiento debe ser discontinuado.

Al igual que con otras quinolonas, se han informado alteraciones en la glucosa en sangre por lo general en pacientes diabéticos mientras recibían tratamiento concomitante con hipoglucemiantes orales o con insulina. En estos pacientes, se recomienda un cuidadoso control de la glucosa en sangre. Si ocurre una reacción hipoglucémica, debe discontinuarse el tratamiento con Levofloxacin.

Si bien durante los estudios clínicos con Levofloxacin no se han informado casos de cristaluria, se aconseja mantener una adecuada hidratación para prevenir la formación de una orina altamente concentrada.

Sólo para administración I.V.: Debido a que una inyección intravenosa rápida o en bolo puede causar hipotensión, LA INYECCION DE LEVOFLOXACINA DEBE SER SOLAMENTE ADMINISTRADA POR INFUSION INTRAVENOSA LENTA DURANTE UN PERIODO DE 60 a 90 MINUTOS. (Ver **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN.**)

En pacientes que recibían quinolonas, entre ellas levofloxacin, se han detectado casos de rupturas de tendón a nivel del hombro, de la mano y especialmente Tendón de Aquiles u otros que requirieron cirugía o trajeron aparejado como resultado una incapacidad prolongada. Los Informes de Farmacovigilancia post-marketing indican que este riesgo se incrementa en pacientes que reciben o hayan recibido tratamiento con corticosteroides, especialmente en los mayores de 65 años. Debe discontinuarse la administración del producto si el paciente presenta síntomas sugestivos de tendinitis (dolor, inflamación) o ruptura de tendón. Los pacientes deben descansar y abstenerse de hacer ejercicios hasta haberse descartado el diagnóstico de tendinitis o de ruptura de tendón. La ruptura puede ocurrir desde las 48 hs. de iniciado el tratamiento con cualquiera de las drogas referidas, hasta luego de haber finalizado el mismo.

PRECAUCIONES /USO GERIATRICO

Pacientes mayores de 65 años tienen mayor riesgo de desarrollar alteraciones severas en los tendones, incluyendo ruptura, con el tratamiento con cualquiera de las quinolonas referidas.

Este riesgo es mayor en pacientes que reciben o hayan estado en tratamiento con corticosteroides.

Usualmente la ruptura se observa en el tendón de Aquiles, o tendones de mano u hombro y pueden ocurrir durante o varios meses después de completar la terapia antibiótica. Los pacientes deben ser informados de dicho efecto adverso,

NORGREEN S.A.

Paola M. Bessega
DIRECTORA TÉCNICA - FARMACÉUTICA
M.N. 14320 M.P. 19938

NORGREEN S.A.

Luis Emilio Terry Artusa
PRESIDENTE

0378

aconsejándose la suspensión de la ingesta si se presenta alguno de los síntomas mencionados, e informando de inmediato a su médico.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Sólo por vía oral: Mientras que la quelación por cationes bivalentes es menos marcada que otras quinolonas, la administración concomitante de LEVOFLOXACINA comprimidos con antiácidos que contengan calcio, magnesio o aluminio, como así también sucralfato, cationes metálicos como hierro y complejos multivitamínicos que contengan zinc, pueden interferir con la absorción gastrointestinal de Levofloxacin, produciendo niveles en suero y orina considerablemente inferiores a los deseados. Estos agentes deben ser ingeridos al menos dos horas antes o dos horas después de la administración de Levofloxacin.

Sólo por vía I.V: Antiácidos, Sucralfato, Cationes Metálicos, Multivitaminas: No se dispone de datos sobre la interacción de quinolonas intravenosas con antiácidos orales, sucralfato, multivitaminas o cationes metálicos. No obstante, ninguna quinolona debe ser administrada conjuntamente con soluciones que contengan cationes multivalentes, por ejemplo, magnesio, a través de la misma línea intravenosa. (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN.**)

Al igual que con otras quinolonas, la administración concomitante de Levofloxacin puede prolongar la vida media de teofilina, elevar los niveles séricos de teofilina y aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con teofilina en la población de pacientes. Por lo tanto, los niveles de teofilina deben ser cuidadosamente monitoreados y cuando se la co-administra con Levofloxacin, deberá ajustarse la dosis de teofilina si fuera necesario. Pueden ocurrir reacciones adversas, incluyendo convulsiones, con o sin aumento de los niveles séricos de teofilina. En un estudio clínico que comprendió 14 voluntarios sanos, no se detectaron efectos significativos de Levofloxacin en las concentraciones plasmáticas, AUC y otros parámetros de disposición para teofilina. De igual forma tampoco se observó efecto aparente de teofilina sobre la absorción y disponibilidad de Levofloxacin.

La administración concomitante de Levofloxacin con digoxina o ciclosporina no requiere modificación de la dosis de los mencionados compuestos. No obstante, deben controlarse cuidadosamente el tiempo de protombina y los niveles de digoxina en pacientes que reciben terapia concomitante con digoxina.

Ciertas quinolonas, incluyendo Levofloxacin, pueden mejorar los efectos de la warfarina anticoagulante oral o sus derivados. Cuando estos productos se administran concomitantemente, el tiempo de protombina u otras pruebas adecuadas de coagulación deben ser monitoreadas cuidadosamente, en especial en pacientes geriátricos.

Levofloxacin puede ser administrada en forma segura a pacientes que reciben terapia concomitante con probenecid o cimetidina, las cuales disminuyen el *clearance* y prolongan la vida media de la Levofloxacin, siempre que la dosis de Levofloxacin sea ajustada adecuadamente tomando como base la función renal del paciente.

La administración concomitante de un antiinflamatorio no esteroide con una quinolona, incluyendo Levofloxacin, puede aumentar el riesgo de estimulación del sistema nervioso central y de convulsiones.

Se han informado casos de alteraciones de la glucosa en sangre, incluyendo hiperglucemia e hipoglucemia, en pacientes tratados concomitantemente con quinolonas y un agente antidiabético. Por lo tanto, se recomienda un cuidadoso control cuando estos agentes son administrados conjuntamente (Ver **ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES PARA SU USO**)

La absorción y disponibilidad de Levofloxacin en sujetos infectados con VIH con o sin tratamiento concomitante con zidovudina fueron similares. Por lo tanto, puede no ser necesario ajustar la dosis de Levofloxacin cuando se administra conjuntamente con zidovudina. No se ha estudiado el efecto de la Levofloxacin en la farmacocinética de la zidovudina.

NORGREEN S.A.

Paola M. Boesega
DIRECTORA TÉCNICA - FARMACÉUTICA
M.N. 14320 M.P. 10933

NORGREEN S.A.

Luis Emilio Terry Artusa
PRESIDENTE

Algunas quinolonas, incluyendo Levofloxacinina pueden producir falsos positivos en resultados de screening en orina para opiáceos usando kits de inmunoensayo comercialmente disponibles. Dependiendo de la situación, puede ser necesario confirmar los resultados positivos de opiáceos por métodos más específicos.

Datos de Seguridad Preclínica

Toxicidad Crónica

La administración oral de Levofloxacinina durante 26 semanas produjo sólo una toxicidad menor en ratas y no produjo toxicidad en monos en dosis de hasta 320 y 62,5 mg/kg/día, respectivamente en AUC o concentraciones plasmáticas tres a cinco veces mayores que las esperadas en seres humanos (dosificación de 750 mg). En un estudio de administración intravenosa realizado en monos, de 4 semanas de duración, las concentraciones plasmáticas

aproximadamente 7,4 veces mayores a las esperadas en seres humanos produjeron una toxicidad menor como una ligera disminución en el consumo de alimentos y agua.

Carcinogenicidad

La Levofloxacinina no exhibió un potencial carcinogénico cuando se analizó ya sea en un bioensayo de 2 años realizado en ratas o en el modelo de carcinogénesis de órganos múltiples de dos etapas en ratas. El potencial fotocarcinogénico se evaluó en ratones sin pelo (Skh-1) en dosis orales tan altas como 300 mg/kg/día. Estos ratones fueron administrados con Levofloxacinina e irradiados con 600 RBU de UVR durante 5 días por semana durante 40 semanas, luego de lo cual siguió un período de observación de 12 semanas. Los resultados de este estudio indicaron que en comparación con el grupo tratado con vehículo, el grupo tratado con dosis de 300 mg/kg/día exhibió una reducción significativa en el desarrollo del tumor.

Toxicidad Especial

Al igual que con otras quinolonas, se mostró que la Levofloxacinina causa artropatía en animales inmaduros. En perros inmaduros (4-5 meses de edad), las dosis orales de 10 mg/kg/día durante 7 días y las dosis intravenosas de 4 mg/kg/día durante 14 días causan lesiones artropáticas. Las dosis orales de 300 mg/kg/día durante 7 días y las dosis intravenosas de 60 mg/kg/día durante 4 semanas producen artropatía en ratas jóvenes. La Levofloxacinina exhibe una fototoxicidad similar en magnitud a la ofloxacinina en el bioensayo de inflamación de la oreja del ratón. Si bien se ha observado cristaluria en algunos estudios de aplicación intravenosa realizados en ratas, los cristales sólo se encuentran presentes después de la micción y no están asociados con la nefrotoxicidad. En ratones, el efecto estimulante del SNC de las quinolonas aumenta a través de la administración concomitante de las drogas antiinflamatorias no esteroideas tales como fenbufeno. En perros, la Levofloxacinina administrada en 6 mg/kg o más mediante inyección intravenosa rápida produce efectos hipotensivos que se consideran que están relacionados con la liberación de histamina.

Mutagenicidad

La Levofloxacinina no fue mutagénica en la mutación bacteriana.

Toxicidad de Reproducción

La Levofloxacinina no causó deterioro de la fertilidad ni en la función reproductiva en las ratas con dosis orales tan altas como 360 mg/kg/día y dosis intravenosas tan altas como 100 mg/kg/día.

La Levofloxacinina no fue teratogénica en ratas con dosis orales tan altas como 810 mg/kg/día o en dosis intravenosas tan altas como 160 mg/kg/día. No se observó teratogenicidad cuando los conejos fueron administrados por vía oral con dosis tan altas como 50 mg/kg/día o cuando se administró por vía intravenosa dosis tan altas como 25 mg/kg/día. La administración oral de 810 mg/kg/día disminuyó el peso corporal del feto y aumentó la mortalidad del feto.

EMBARAZO Y LACTANCIA

No se dispone de estudios bien controlados y adecuados sobre el uso en mujeres embarazadas. LEVOFLOXACINA debe ser utilizado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Debido al potencial de reacciones adversas serias en niños durante su período de lactancia de madres que toman Levofloxacinina, debe decidirse si discontinuar la

NORGREEN S.A.

Paola M. Bessaga
DIRECTORA TÉCNICA - FARMACÉUTICA
M.N. 14320 N.P. 18935

NORGREEN S.A.

Luis Emilio Terry Artusa
PRESIDENTE

0378

lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre. (Ver Datos de Seguridad Preclínica.)

Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia de Levofloxacina en niños y adolescentes en la etapa del crecimiento no han sido establecidas. Se ha demostrado que las quinolonas producen erosión en las articulaciones que soportan peso y otros signos de artropatía en animales inmaduros de diversas especies.

EVENTOS ADVERSOS

El producto es generalmente bien tolerado. En estudios clínicos las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) consideradas por los investigadores como probable o definitivamente relacionadas con la droga fueron diarrea, náuseas y vaginitis.

Otras reacciones adversas relacionadas con la droga observadas en 0,3 a $< 1\%$ de los pacientes tratados, fueron flatulencia, dolor abdominal, prurito, rash, dispepsia, insomnio y mareos.

Con mucha menor frecuencia, otras reacciones adversas informadas con la administración de quinolonas, sin considerar la relación con la droga pero que se evaluaron como médicamente importantes, incluyendo anomalías en la coordinación, funcionamiento hepático y la visión, falla renal aguda, reacción agresiva, artritis, confusión, convulsiones, depresión, granulocitopenia, alucinaciones, hipoglucemia, reacción maníaca, paranoia, pancreatitis, fotosensibilidad, colitis pseudomembranosa, rhabdmiolisis, trastornos del sueño, tendinitis, trombocitopenia, shock anafiláctico, eritema multiforme

Datos Pediátricos

En un grupo de pacientes pediátricos (de 6 meses a 16 años de edad) tratados con Levofloxacina para infecciones respiratorias, los niños de 6 meses a 5 años de edad recibieron 10 mg/kg de Levofloxacina dos veces al día durante aproximadamente 10 días y los niños mayores de 5 años de edad recibieron 10 mg/kg hasta un máximo de 500 mg de Levofloxacina una vez al día durante aproximadamente 10 días. El perfil de reacciones adversas fue similar al informado en pacientes adultos. Se informaron vómitos y diarrea con mayor frecuencia en niños que en adultos. Sin embargo, la frecuencia de vómitos y diarrea fue similar en niños tratados con Levofloxacina y los tratados con un antibiótico comparador no fluorquinolona.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIAS

Pueden presentarse efectos neurológicos tales como mareos y desvanecimientos. Por lo tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan a la Levofloxacina antes de manejar un automóvil o maquinaria o de realizar actividades que requieran alerta y coordinación mental.

SOBREDOSIS

En caso de sobredosis aguda y si la ingestión ha sido reciente, se aconseja lavado gástrico. Mantener al paciente en observación y con hidratación adecuada. Levofloxacina no es eliminada en forma efectiva por hemodiálisis o diálisis peritoneal. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (54-11) 4962-9247/ 9248/ 9212
- Hospital Posadas: (54-11) 4469-9200/ 4469-

PRESENTACIONES:

LEVOFLOXACINA NORGREEN 500 mg/100ml en sachet y bolsas de 100 ml por 25, 50 y 100 unidades siendo todas presentaciones hospitalarias exclusivas

NORGREEN S.A.
Paola M. Bessega
DIRECTORA TÉCNICA - FARMACÉUTICA
M.N. 14320 M.P. 18935

NORGREEN S.A.
Luis Emilio Terry Arjusa
PRESIDENTE

0378

Este medicamento deberá ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no podrá ser repetido sin nueva receta médica

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Proteger de la luz. Conservar a temperatura entre 15 y 25°C.
Mantener fuera del alcance de los niños.

"ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y AMBIENTE".

Certificado N°:.....

NORGREEN S.A

Calle 2 entre 1 y 3 – Parque Industrial Gral. Savio – Batán (7601)

Mar del Plata – Buenos Aires – República Argentina

Tel/ Fax.: (54-223) 464-2010/ 2011/ 3170

E-mail: norgreen@norgreen.com

Directora Técnica: Farmacéutica Paola Bessega.

Centro de Atención

Aseguramiento de la calidad

0810-222-4210

Fecha de última revisión "...../...../....."

NORGREEN S.A.

Paola M. Bessega
DIRECTORA TÉCNICA - FARMACÉUTICA
M.N. 14320 M.P. 18835

NORGREEN S.A.

Luis Emilio Terry Artusa
PRESIDENTE

0378

PROYECTO DE ROTULO

LEVOFLOXACINA NORGREEN
LEVOFLOXACINA 500 mg/100mL

Solución Inyectable I.V.
Uso Profesional Exclusivo
Contenido: 25 sachets/bolsas de 100 ml UHE
Archivada

Industria Argentina
Venta Bajo Receta

FORMULA:

LEVOFLOXACINA I.V.
Levofloxacina (como hemihidrato) 500 mg
Dextrosa Anhidra 5000 mg
Agua estéril para inyección c.s.p. 100 mL

ACCION TERAPEUTICA: Ver prospecto adjunto

Este medicamento deberá ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no podrá ser repetido sin nueva receta médica

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Proteger de la luz. Conservar entre 15°C y 25°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y AMBIENTE".

Certificado N°:.....

NORGREEN S.A

Calle 2 entre 1 y 3 – Parque Industrial Gral. Savio – Batán (7601)

Mar del Plata – Buenos Aires – República Argentina

Tel/ Fax.: (54-223) 464-2010/ 2011/ 3170

E-mail: norgreen@norgreen.com

Directora Técnica: Farmacéutica Paola Bessega.

Centro de Atención

Aseguramiento de la calidad

0810-222-4210

Lote N°:

Vencimiento:.....

NOTA: El mismo texto se utilizará para las presentaciones por 50 y 100 envases de UHE

NORGREEN S.A.
Paola M. Bessega
DIRECTORA TÉCNICA - FARMACÉUTICA
C.N. 14320 M.P. 18933

NORGREEN S.A.
Luis Emilio Terry Arusa
PRESIDENTE

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO
LEVOFLOXACINA NORGREEN 5 mg/mL SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
LEVOFLOXACINA HEMIHIDRATO



Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es LEVOFLOXACINA NORGREEN y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar LEVOFLOXACINA NORGREEN
3. Cómo usar LEVOFLOXACINA NORGREEN
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de LEVOFLOXACINA NORGREEN
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es LEVOFLOXACINA NORGREEN y para qué se utiliza

El nombre del medicamento es LEVOFLOXACINA NORGREEN 5 mg/mL solución para perfusión. LEVOFLOXACINA NORGREEN solución para perfusión contiene una fármaco denominado levofloxacina. Éste pertenece a un grupo de medicamentos denominados antibióticos. Levofloxacina es un antibiótico del tipo "quinolona".

Funciona eliminando las bacterias que causan infecciones en su cuerpo.

LEVOFLOXACINA NORGREEN solución para perfusión puede ser utilizado para tratar infecciones en:

- los pulmones, en personas con neumonía
- el tracto urinario, incluyendo sus riñones o vejiga
- la glándula de la próstata, en la que tenga una infección de larga duración
- la piel y debajo de la piel, incluyendo los músculos. Lo que se denomina "tejidos blandos".

En algunas ocasiones especiales LEVOFLOXACINA NORGREEN solución para perfusión se puede utilizar para reducir las posibilidades de contraer una enfermedad en los pulmones denominada ántrax o para tratar un empeoramiento de la enfermedad tras haber estado expuesto a la bacteria causante del ántrax.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar

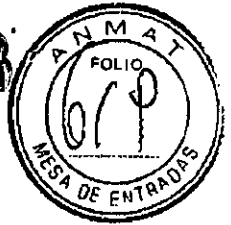
No use LEVOFLOXACINA NORGREEN si:

- Si es alérgico a levofloxacina, a otros antibióticos de la clase de las quinolonas, como ciprofloxacina u ofloxacina, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si alguna vez ha tenido epilepsia
- Si alguna vez ha tenido un problema en sus tendones, tales como tendinitis, relacionados con el tratamiento con un antibiótico del tipo quinolona. Un tendón es la cuerda que une los músculos con el esqueleto
- Si está embarazada, podría quedarse embarazada o cree que pudiera estar embarazada
- Si está usted dando el pecho a un bebé.

NORGREEN S.A.
Paola M. Bessega
DIRECTORA TÉCNICA - FARMACÉUTICA
M.N. 14920 M.P. 18938

NORGREEN S.A.
Luis Emilio Terry Artusa
PRESIDENTE

0378



No tome este medicamento, si alguna de las anteriores situaciones se aplica a usted.
Si no está seguro, pregunte a su médico, enfermero o farmacéutico antes de que le administren LEVOFLOXACINA NORGREEN

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico, enfermero o farmacéutico antes de que le administren este medicamento si:

- tiene 60 o más años
- está tomando corticosteroides, en algunas ocasiones llamados "esteroides" (ver sección "uso de LEVOFLOXACINA NORGREEN con otros medicamentos")
- alguna vez ha sufrido un ataque epiléptico (convulsiones)
- si ha sufrido algún daño en el cerebro debido a un accidente cerebrovascular o cualquier otra lesión cerebral
- tiene algún problema en los riñones
- padece una enfermedad conocida como "deficiencia de glucosa-6-fostato deshidrogenasa". Usted es más propenso a tener problemas graves con su sangre cuando toma este medicamento
- alguna vez ha padecido problemas de salud mental
- ha tenido alguna vez problemas de corazón: se debe tener cuidado al usar este medicamento, si usted nació o tiene historial familiar de una alteración conocida como "prolongación del intervalo QT" (observado en el ECG, registro eléctrico del corazón), padece desequilibrios de sales en la sangre (especialmente niveles bajos de potasio o magnesio en la sangre), tiene un ritmo del corazón muy lento (llamado "bradicardia"), tiene un corazón débil (insuficiencia cardíaca), ha padecido alguna vez un ataque de corazón (infarto de miocardio), es usted mujer, tiene una edad avanzada o está tomando otros medicamentos que pueden resultar en alteraciones en el ECG (ver sección de "Uso de LEVOFLOXACINA NORGREEN con otros medicamentos")
- es usted diabético
- ha tenido alguna vez problemas en el hígado
- padece de miastenia gravis

Uso de LEVOFLOXACINA NORGREEN con otros medicamentos

Comunique a su médico o farmacéutico que está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto es debido a que LEVOFLOXACINA NORGREEN puede afectar el funcionamiento de otros medicamentos. También algunos medicamentos pueden interferir en el funcionamiento de levofloxacina. En particular, informe a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos. Esto se debe a que éstos pueden incrementar la posibilidad de sufrir efectos adversos cuando se usan conjuntamente con LEVOFLOXACINA NORGREEN

- Corticosteroides, algunas veces llamados esteroides – utilizados para la inflamación. Usted podría ser más propenso a que sus tendones se inflamaran o rompieran.
- Warfarina – utilizado para diluir la sangre. Usted podría ser más propenso a sufrir una hemorragia. Su médico puede tener que tomar muestras de sangre regularmente para controlar la coagulación de su sangre.
- Teofilina – usado en los problemas respiratorios. Usted podría ser más propenso a tener ataques epilépticos (convulsiones) si toma LEVOFLOXACINA NORGREEN.
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) – utilizados para el dolor y la inflamación como son la aspirina, ibuprofeno, fenbufeno, ketoprofeno, indometacina. Usted podría ser más propenso a tener ataques epilépticos (convulsiones) si toma LEVOFLOXACINA NORGREEN.
- Ciclosporina – usado tras los trasplantes de órganos. Podría ser más propenso a padecer los efectos adversos de la ciclosporina.
- Medicamentos de los que se sabe que afectan a la forma en que late su corazón. Esto incluye medicamentos para controlar el ritmo de corazón anormal (antiarrítmicos)

NORGREEN S.A.

Paola M. Bessone
DIRECTORA TÉCNICA - FARMACÉUTICA
M.N. 14920 M.P. 18938

NORGREEN S.A.

Luis Emilio Terry Artusa
PRESIDENTE

0378



como la quinidina, hidroquinidina, disopramida, sotalol, dofetilida, ibutilida y la amiodarona), para la depresión (antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina y la imipramina), para los trastornos psiquiátricos (antipsicóticos) y para las infecciones bacterianas (antibióticos "macrólidos" como la eritromicina, azitromicina y claritomicina) - Probenecid - usado para la gota -, y cimetidina - usado para las úlceras y acidez de estómago.

Se tiene que tener especial cuidado cuando tome alguno de estos medicamentos con LEVOFLOXACINA NORGREEN. Si tiene problemas en los riñones, su médico puede tener que darle una dosis menor.

Test de opiáceos en orina

Los análisis de orina pueden dar "falsos positivos" para analgésicos fuertes denominados "opiáceos" en pacientes que estén tomando LEVOFLOXACINA NORGREEN. Si su médico le ha prescrito un análisis de orina, informe a su médico de que está tomando LEVOFLOXACINA NORGREEN.

Test de tuberculosis

Este medicamento puede causar "falsos negativos" en algunos análisis realizados en el laboratorio para localizar la bacteria causante de la Tuberculosis.

Embarazo y lactancia

No tome este medicamento si:

- está embarazada, cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada
- está dando el pecho o planeando dar el pecho a un bebé

Conducción y uso de máquinas

Usted puede tener efectos adversos tras recibir este medicamento, incluyendo sensación de mareo, somnolencia, vértigo o trastornos de la visión. Algunos de estos efectos adversos pueden afectar su capacidad de concentración y su velocidad de reacción. Si esto ocurre, no realice ningún trabajo que requiera un alto nivel de atención.

3. Cómo usar LEVOFLOXACINA NORGREEN

¿Cómo se administra LEVOFLOXACINA NORGREEN solución para perfusión?

- LEVOFLOXACINA NORGREEN solución para perfusión es un medicamento para ser usado en hospitales

- Le será administrado por su médico o enfermero como una inyección. La inyección será en una vena durante un periodo de tiempo (esto se denomina perfusión intravenosa)

- Para 250 mg de LEVOFLOXACINA NORGREEN solución para perfusión, el tiempo de perfusión debería ser de 30 minutos o más

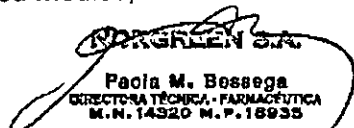
- Para 500 mg de LEVOFLOXACINA NORGREEN solución para perfusión, el tiempo de perfusión debería ser de 60 minutos o más

- El ritmo de su corazón y la presión arterial deben ser estrechamente controlados.

Esto se debe a que un incremento inusual del latido del corazón y un descenso de la presión arterial son efectos adversos que se han observado durante la perfusión de un antibiótico similar. Si su presión arterial desciende notablemente mientras se le está administrando este medicamento, el tratamiento debe ser interrumpido inmediatamente.

¿Qué cantidad de LEVOFLOXACINA NORGREEN solución para perfusión se debe administrar?

Si no está seguro del porqué le están tratando con LEVOFLOXACINA NORGREEN o tiene alguna duda referente a la cantidad de levofloxacina que se le está dando, consulte a su médico, enfermero o farmacéutico.


Paola M. Bossega
DIRECTORA TÉCNICA - FARMACÉUTICA
M.N. 14920 M.P. 16938


NORGREEN S.A.
Luis Emilio Terry Artusa
PRESIDENTE

0378



- Su médico decidirá la cantidad de levofloxacina que debe recibir
- La dosis dependerá del tipo de infección que usted tenga y de dónde esta infección esté localizada en su cuerpo
- La duración de su tratamiento dependerá de cómo es de grave su infección.

Pacientes adultos y de edad avanzada

- Neumonía: 500 mg una o dos veces al día
- Infección del tracto urinario, incluyendo los riñones o la vejiga: 500 mg una vez al día
- Infección en la próstata: 500 mg una vez al día
- Infección en la piel y debajo de la piel, incluyendo los músculos: 500 mg una o dos veces al día.

Pacientes adultos y de edad avanzada con problemas en los riñones

Su médico puede tener que darle una dosis menor.

Niños y adolescentes

Este medicamento será evaluado por el criterio médico para dárselo a los niños y a los adolescentes siempre teniendo en cuenta el beneficio esperado respecto del riesgo.

Proteja su piel del sol

Manténgase alejado de la luz solar directa mientras le tratan con este medicamento y durante dos días más después de haber terminado el tratamiento. Esto es debido a que su piel se vuelve mucho más sensible al sol y podría sufrir quemaduras, sentir hormigueo o aparecer ampollas si no toma las siguientes precauciones:

- asegúrese de usar una crema solar con un alto factor de protección
- lleve siempre un sombrero y ropa que cubra sus brazos y piernas
- evite los solárium

Si se le administra más LEVOFLOXACINA NORGREEN del que debiera:

Es poco probable que su médico o enfermero le inyecte más medicamento del debido. Su médico o enfermero supervisarán su progreso y controlarán la cantidad de medicamento que se le está dando. Siempre pregunte si no está seguro del por qué está recibiendo una dosis del medicamento.

Recibir demasiado LEVOFLOXACINA NORGREEN puede causar los siguientes efectos adversos:

Ataques epilépticos (convulsiones), sensación de confusión, mareos, pérdida de conciencia, temblores o problemas de corazón – que conducen a un latido irregular del corazón así como a sensación de malestar (náuseas).

Si olvidó usar LEVOFLOXACINA NORGREEN solución para perfusión, su médico o enfermera tendrá instrucciones claras para saber cuándo tiene que darle el medicamento. Es poco probable que no se le administre el medicamento tal y como se le ha recetado. Sin embargo, si usted piensa que se han olvidado de darle una dosis, pregunte a su médico o enfermero.

Si deja de tomar LEVOFLOXACINA NORGREEN solución para perfusión, su médico o enfermero seguirá dándole LEVOFLOXACINA NORGREEN aunque se sienta mejor.

Si el tratamiento se detiene demasiado pronto, su estado podría empeorar o las bacterias podrían volverse resistentes al medicamento. Después de unos días de tratamiento con la solución para perfusión, su médico puede decidir cambiar y pasar a darle el medicamento en comprimidos para completar su tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, enfermero o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

NORGREEN S.A.
 Paola M. Bossaga
 DIRECTORA TÉCNICA - FARMACÉUTICA
 M.H. 14920 N.P. 16938

NORGREEN S.A.
 Luis Emilio Terry Artusa
 PRESIDENTE



Al igual que todos los medicamentos, LEVOFLOXACINA NORGREEN puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos efectos son generalmente leves o moderados y suelen desaparecer tras un breve período de tiempo.

Deje de tomar LEVOFLOXACINA NORGREEN e informe a su médico o enfermero inmediatamente si nota el siguiente efecto adverso:

- Reacción alérgica. Los signos pueden incluir: erupción (rash) cutánea, problemas para tragar o respirar, hinchazón de labios, cara, garganta o lengua.

Deje de tomar LEVOFLOXACINA NORGREEN e informe a su médico o enfermero inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

Raros (pueden afectar hasta 1 y 10 de cada 10.000 personas)

- Diarrea acuosa que puede tener sangre, posiblemente acompañada de calambres en el estómago y temperatura elevada. Estos son síntomas de un problema intestinal grave.
- Dolor e inflamación en los tendones o ligamentos, que podría conducir a la ruptura de éstos. El tendón de Aquiles es el que se ve afectado con mayor frecuencia.
- Ataques epilépticos (convulsiones).

Muy raros (en menos de 1 de cada 10.000 personas)

- Ardor, cosquilleo, dolor o entumecimiento. Estos pueden ser signos de una alteración llamada "neuropatía".

Otros:

- Erupciones cutáneas graves que pueden conllevar la aparición de ampollas o descamación de la piel de alrededor de los labios, ojos, boca, nariz y genitales
- Pérdida del apetito, coloración amarillenta de los ojos y la piel, orina oscura, picor, estómago delicado (abdomen). Éstos pueden ser signos de problemas en el hígado que pueden incluir, insuficiencia de hígado grave.

Si su visión empeora o si tiene cualquier otra alteración en los ojos mientras toma LEVOFLOXACINA NORGREEN, consulte a un oftalmólogo inmediatamente.

Informe a su médico si cualquiera de los efectos adversos que sufre es grave o dura más de unos pocos días:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- dificultad para dormir
- dolor de cabeza, sensación de mareo
- sensación de malestar (náuseas, vómitos) y diarrea
- aumento del nivel de algunas enzimas hepáticas en su sangre
- reacciones en el lugar de la inyección
- hinchazón de una vena.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- cambios en el número de otras bacterias u hongos, infección causada por hongos llamados Cándida, lo que puede necesitar tratamiento
- alteraciones en el número de glóbulos blancos de la sangre, visto en los resultados de algunos análisis de sangre (leucopenia y eosinofilia)
- sensación de estrés (ansiedad), confusión, nerviosismo, somnolencia, temblores y vértigo.
- dificultad para respirar (disnea)
- alteraciones del gusto, pérdida del apetito, malestar de estómago o indigestión (dispepsia), dolor en la zona del estómago, sensación de hinchazón (flatulencia) o estreñimiento
- picor, erupción en la piel, picor intenso o urticaria, sudoración excesiva
- dolor muscular y dolor en las articulaciones

NORGREEN S.A.

Peola M. Boesega
DIRECTORA TÉCNICA - FARMACÉUTICA
M.N. 14320 M.P. 18935

NORGREEN S.A.

Luis Emilio Terry Apaza
PRESIDENTE

0378



- los análisis de sangre pueden mostrar resultados inusuales relacionados con problemas en el hígado (bilirrubina elevada) o riñones (creatinina elevada)
- debilidad generalizada

Raros (pueden afectar hasta 1 y 10 de cada 10.000 personas)

- moratones y sangrado fácil, debido a una disminución del número de plaquetas (trombocitopenia)
- bajo número de glóbulos blancos (neutropenia)
- excesiva respuesta inmunitaria (hipersensibilidad)
- disminución de los niveles de azúcar en la sangre (hipoglucemia). Esto es importante en personas diabéticas
- ver y oír cosas que no existen (alucinaciones, paranoia), cambios de opinión y comportamiento (reacciones psicóticas) con riesgo de tener ideas o actos suicidas
- sensación de depresión, problemas mentales, inquietud (agitación), sueños anormales o pesadillas
- sensación de hormigueo en las manos y pies (parestesia)
- problemas de oído (tinnitus) o de visión (visión borrosa)
- latido del corazón inusualmente rápido (taquicardia) o presión arterial baja (hipotensión)
- debilidad muscular. Esto es importante en personas con Miastenia gravis (una enfermedad rara del sistema nervioso)
- alteraciones en el funcionamiento de los riñones e insuficiencia de riñón ocasional, que puede ser debida a una reacción alérgica llamada nefritis intersticial.
- fiebre

Otros efectos adversos incluyen:

- disminución de los glóbulos rojos (anemia): esto puede derivar en tener la piel pálida o amarillenta debido a la pérdida de las células rojas de la sangre, reduciendo el número de todos los tipos de células de la sangre (pancitopenia)
- fiebre, dolor de garganta y una sensación de malestar general que no desaparece. Esto puede ser debido a una disminución de los glóbulos blancos (agranulocitosis)
- reacción alérgica generalizada (choque anafiláctico)
- aumento de los niveles de azúcar en sangre (hiperglucemia) o disminución de los niveles de azúcar en sangre que deriva a un estado de coma (coma hipoglucémico). Esto puede ser de especial importancia en pacientes con diabetes
- alteraciones o pérdida del olfato o del gusto (parosmia, anosmia, ageusia)
- problemas para moverse o caminar (discinesia, trastornos extrapiramidales)
- pérdida temporal de la conciencia y de la postura (síncope)
- pérdida temporal de la visión
- deterioro o pérdida de la audición
- ritmo del corazón más alto de lo normal, ritmo del corazón irregular con riesgo de perder la vida incluyendo paro cardíaco, alteración del ritmo del corazón (llamada "prolongación del intervalo QT" que se observa en un ECG - que mide la actividad eléctrica del corazón)
- dificultad para respirar o pitidos (broncospasmo)
- reacciones alérgicas en los pulmones
- inflamación del páncreas (pancreatitis)
- inflamación del hígado (hepatitis)
- aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar y ultravioleta (fotosensibilidad)
- inflamación de los vasos que transportan la sangre por todo su cuerpo debido a una reacción alérgica (vasculitis)
- inflamación del tejido de dentro de la boca (estomatitis)
- ruptura y/o necrosis de los músculos (rabdomiólisis)
- enrojecimiento e inflamación de las articulaciones (artritis)
- dolor, incluyendo dolor de espalda, pecho y extremidades

NORGREEN S.A.

Paola M. Bosaaga
DIRECTORA TÉCNICA - FARMACÉUTICA
M.N. 14920 N.P. 18938

NORGREEN S.A.

Luis Emilio Terry Araya
PRESIDENTE

0378



- ataques de porfiria en personas que ya padecen de porfiria (una alteración del metabolismo muy rara)
- dolor de cabeza persistente, con o sin visión borrosa (hipertensión intracraneal benigna)

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de LEVOFLOXACINA NORGREEN

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Vencimiento:

No utilice LEVOFLOXACINA NORGREEN después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Se ha demostrado que levofloxacina es fotosensible.

No utilice LEVOFLOXACINA NORGREEN si la solución presenta turbidez o sedimentación. No utilizar si el envase presenta signos visibles de deterioro.

6. Contenido de envase e información adicional

Composición de LEVOFLOXACINA NORGREEN

El principio activo es levofloxacina.

1 mL de solución para perfusión contiene 5 mg de levofloxacina como levofloxacina hemihidrato.

Cada envase de 100 mL contiene levofloxacina hemihidrato, equivalente a 500 mg de levofloxacina.

Los demás componentes (excipientes) son: dextrosa anhidra y agua para inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

LEVOFLOXACINA NORGREEN 5 mg/mL es una solución para perfusión clara y de color amarillo-verdoso que se presenta en envases de plástico de 100 mL en presentaciones para Uso Hospitalario Exclusivo.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación:

Elaborado por NORGREEN S.A.

Calle 2 entre 1 y 3 – Parque Industrial Gral. Savio – Batán (7601)

Mar del Plata – Buenos Aires – República Argentina

Tel/ Fax.: (54-223) 464-2010/ 2011/ 3170

E-mail: norgreen@norgreen.com

Directora Técnica: Farmacéutica Paola Bessega.

Centro de Atención

Aseguramiento de la calidad

0810-222-4210

Fecha de última revisión "...../...../....."

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234"

NORGREEN S.A.
Paola M. Bessega
DIRECTORA TÉCNICA - FARMACÉUTICA
M.N. 14320 M.P. 18935

NORGREEN S.A.
Luis Emilio Terry Artusa
PRESIDENTE



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-021078-12-7

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **0378**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por NORGREEN S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: LEVOFLOXACINA NORGREEN.

0.

Nombre/s genérico/s: LEVOFLOXACINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CALLE N° 2, ENTRE 1 y 3, PARQUE INDUSTRIAL GRAL. SAVIO, LOCALIDAD BATAN, PDO. GRAL PUEYRREDON, PCIA. BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION PARENTERAL DE GRAN VOLUMEN.

Nombre Comercial: LEVOFLOXACINA NORGREEN.

h



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

Clasificación ATC: J01MA.

Indicación/es autorizada/s: INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR E INFERIOR INCLUYENDO SINUSITIS, EXACERBACION AGUDA DE BRONQUITIS CRONICA, NEUMONIA ADQUIRIDA DE LA COMUNIDAD Y NEUMONIA NOSOCOMIAL. INFECCIONES DE LA PIEL Y ESTRUCTURAS DE LA PIEL COMO IMPETIGO, ABSCESOS, FORUNCULOSIS, CELULITIS Y ERISIPELAS, COMO ASI TAMBIEN INFECCIONES COMPLICADAS DE LA PIEL Y ESTRUCTURAS DE LA PIEL. INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO INCLUYENDO PIELONEFRITIS AGUDA. PROSTATIS BACTERIANA CRONICA. OSTEOMIELITIS. ANTRAX POR INHALACION (POST-EXPOSICION): PARA PREVENIR EL DESARROLLO DE ANTRAX POR INHALACION COMO CONSECUENCIA DE UNA EXPOSICION AL BACILLUS ANTHRACIS. LEVOFLOXACINA NO HA SIDO PROBADA EN HUMANOS PARA LA PREVENCION DE ANTRAX POR INHALACION (POSTEXPOSICION). SIN EMBARGO, CONCENTRACIONES PLASMATICAS ALCANZADAS EN HUMANOS SON RAZONABLEMENTE PROBABLES PARA PREDECIR EFICACIA. LEVOFLOXACINA ESTA INDICADA PARA LAS INFECCIONES ANTES MENCIONADAS CUANDO SON PRODUCIDAS POR CEPAS SUSCEPTIBLES DE LAS BACTERIAS EN LAS QUE SE HA DEMOSTRADO EFICACIA CLINICA.

Concentración/es: 500 mg de LEVOFLOXACINA (COMO LEVOFLOXACINA HEMIHDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



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

Genérico/s: LEVOFLOXACINA (COMO LEVOFLOXACINA HEMIHIDRATO) 500 mg.

Excipientes: DEXTROSA ANHIDRA 5000 mg, AGUA ESTERIL PARA INYECTABLE
C.S.P. 100 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: SACHET DE POLIPROPILENO CON SOBRE ENVASES DE
POLIETILENO NEGRO OPACO, SACHET DE PEBD EN BOLSA DE PE NEGRO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 25, 50 Y 100 SACHET/ BOLSAS CON 100
ml DE SOLUCIÓN, SIENDO TODAS LAS PRESENTACIONES PARA USO
HOSPITALARIA EXCLUSIVA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 25, 50 Y 100 SACHET/
BOLSAS CON 100 ml DE SOLUCIÓN, SIENDO TODAS LAS PRESENTACIONES
PARA USO HOSPITALARIA EXCLUSIVA.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a NORGREEN S.A. el Certificado N° **57345** en la Ciudad de
Buenos Aires, a los _____ días del mes de 15 ENE 2014 de _____,
siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

0378

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

7