



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 4628

BUENOS AIRES, 06 JUL 2011

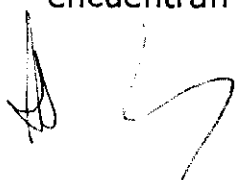
VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008218-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VALIFLOX - VALIFLOX 750 / LEVOFLOXACINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VALIFLOX - Levofloxacin 500mg, VALIFLOX 750, Levofloxacin 750mg; aprobada por Certificado N° 53.077.

8
Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.





"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Que a fojas 105 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada VALIFLOX - VALIFLOX 750 / LEVOFLOXACINA, aprobada por Certificado N° 53.077 y Disposición N° 4367/06, propiedad de la firma BALIARDA S.A., cuyos textos constan de fojas 5 a 17, 18 a 30 y 31 a 43.

5,
ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4367/06 los prospectos autorizados por las fojas 5 a 17, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

[Handwritten signature]



DISPOSICIÓN N° **4 6 2 8**

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.077 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

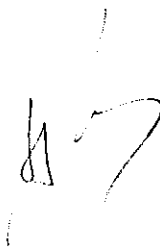
ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008218-11-1

DISPOSICION N° **4 6 2 8**

js


Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4628**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.077 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VALIFLOX - VALIFLOX 750 / LEVOFLOXACINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VALIFLOX - Levofloxacin 500mg, VALIFLOX 750, Levofloxacin 750mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4367/06.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-024075-05-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0675/08.-	Prospectos de fs. 5 a 17, 18 a 30 y 31 a 43, corresponde desglosar de fs. 5 a 17.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BALIARDA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 53.077 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....0.6.JUL.2011.....de 2011

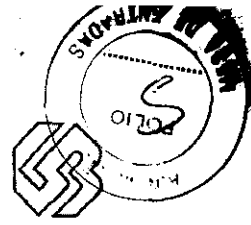
Expediente N° 1-0047-0000-008218-11-1

DISPOSICIÓN N° **4 6 2 8**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

4628



BALIARDA S.A.

VALIFLOX
VALIFLOX 750
LEVOFLOXACINA
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto ranurado de Valiflox contiene:

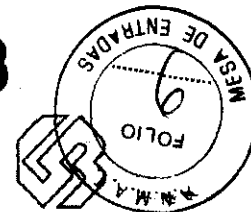
Levofloxacin hemihidrato (equiv. a 500 mg de Levofloxacin anhídrica)	512,45 mg
Excipientes:	
Celulosa Microcristalina	132,55 mg
Povidona	25,80 mg
Polietilenglicol 6000	27,01 mg
Croscarmelosa sódica	40,00 mg
Estearil fumarato de sodio	15,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,02 mg
Talco	4,02 mg
Dióxido de Titanio	2,01 mg
Propilenglicol	2,08 mg
Oxido de hierro Amarillo	0,07 mg

Cada comprimido recubierto de Valiflox 750 contiene:

Levofloxacin hemihidrato (equiv. a 750 mg de Levofloxacin anhídrica)	768,68 mg
Excipientes:	
Celulosa Microcristalina	124,32 mg
Povidona	57,14 mg
Laurilsulfato de sodio	14,00 mg
Crospovidona	65,00 mg
Estearato de magnesio	33,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	10,71 mg
Talco	10,71 mg
Dióxido de Titanio	5,36 mg


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.476



Polietilenglicol 6000	5,36 mg
Propilenglicol	5,55 mg
Oxido de hierro rojo	0,18 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antibiótico fluoroquinolónico.

INDICACIONES:

Tratamiento de las infecciones leves, moderadas o severas causadas por los siguientes microorganismos:

Sinusitis maxilar aguda por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Moraxella catarrhalis*.

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

Neumonía nosocomial por *Staphylococcus aureus* meticilina-susceptible, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*; deberá usarse terapia adyuvante si está clínicamente indicado, y cuando *Pseudomonas aeruginosa* sea el patógeno determinante o presunto se recomienda tratamiento combinado con un antipseudomónico beta-lactámico. **Neumonía adquirida en la comunidad** ocasionada por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo cepas penicilino-resistentes, CIM para penicilina no inferior a 2 µg/ml), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* o *Mycoplasma pneumoniae*.

Infecciones complicadas de la piel y de partes blandas por *Staphylococcus aureus* meticilino-susceptibles, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes* o *Proteus mirabilis*.

Infecciones no complicadas de la piel y de partes blandas (leves a moderadas), inclusive abscesos, celulitis, forúnculos, impétigo, pioderma, heridas infectadas, causadas por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*.


Prostatitis crónica bacteriana por *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* o *Staphylococcus epidermidis*;

Infecciones complicadas del tracto urinario (leves a moderadas) por *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* o *Pseudomonas aeruginosa*.

Pielonefritis aguda (leve a moderada) por *Escherichia coli*.

Infecciones no complicadas del tracto urinario (leves a moderadas) por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Staphylococcus saprophyticus*;

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:**ACCIÓN FARMACOLÓGICA:**


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478

Levofloxacin es un antibacteriano sintético de amplio espectro. Pertenece al grupo de las fluoroquinolonas. Es el enantiómero S (-) (levorrotatorio) de la ofloxacin.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de levofloxacin reside en la inhibición de la topoisomerasa IV bacteriana y de la ADN girasa, enzimas requeridas para la replicación del ADN, transcripción, reparación y recombinación. El principal mecanismo de resistencia está asociado con mutaciones de la girasa A.

La levofloxacin es con frecuencia bactericida en concentraciones iguales o levemente mayores que las concentraciones inhibitorias.

La resistencia a levofloxacin debido a mutaciones espontáneas in vitro ocurre raramente (rango 10^{-9} - 10^{-10}). Aunque se ha observado resistencia cruzada entre levofloxacin y otras fluoroquinolonas, algunos microorganismos resistentes a otras fluoroquinolonas pueden ser susceptibles a levofloxacin.

Espectro antibacteriano

Levofloxacin ha demostrado actividad, tanto in vitro como en infecciones clínicas, contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos:

Microorganismos aerobios gram-positivos

Enterococcus faecalis (muchas cepas son solo moderadamente susceptibles), Staphylococcus aureus (cepas meticilino-susceptibles), Staphylococcus epidermidis (cepas meticilino-susceptibles), Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus pneumoniae (incluyendo cepas resistentes a múltiples drogas (SPRMD)), Streptococcus pyogenes.

SPRMD son cepas resistentes a 2 ó más de los siguientes antibióticos: penicilina (CIM ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$), cefalosporinas de 2da. generación, ej. cefuroxima, macrólidos, tetraciclinas y trimetoprim/sulfametoxazol.

Microorganismos aerobios gram-negativos

Enterobacter cloacae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Haemophilus influenzae, Legionella pneumophila, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens.

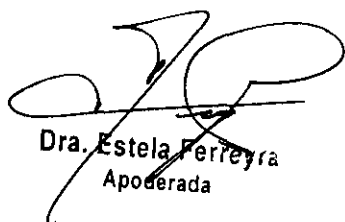
Como con otras drogas de esta clase, algunas cepas de Pseudomonas aeruginosa pueden desarrollar resistencia bastante rápidamente durante el tratamiento con levofloxacin.

Otros microorganismos

Chlamydia pneumoniae, Micoplasma pneumoniae.

Levofloxacin ha demostrado actividad contra Bacillus anthracis.

Otros microorganismos susceptibles in vitro



Dra. Estela Ferreyra
Apoderada



DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
A.N. 14.478

Levofloxacin exhibe $CIM \leq 2 \mu\text{g/ml}$ contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, pero la seguridad y eficacia de la droga para tratar infecciones causadas por los mismos no ha sido demostrada en ensayos clínicos controlados.

Aerobios gram-positivos

Staphylococcus haemolyticus, Streptococcus (Grupo G), Streptococcus milleri, Streptococcus (Grupo C/F), Streptococcus agalactiae, Streptococcus grupo viridans.

Aerobios gram-negativos

Acinetobacter baumannii, Enterobacter aerógenes, Proteus vulgaris, Acinetobacter Iwoffii, Enterobacter sakazakii, Providencia rettgeri, Bordetella pertussis, Klebsiella oxytoca, Providencia stuartii, Citrobacter (diversus) koseri, Morganella morganii, Pseudomonas fluorescens, Citrobacter freundii, Pantoea (Enterobacter) agglomerans.

Anaeróbios gram-positivos

Clostridium perfringens.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción:

Levofloxacin es rápida y casi completamente absorbida por vía oral. Las concentraciones pico plasmáticas se alcanzan luego de una a dos horas de la toma. La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de 500 mg y 750 mg de levofloxacin es del 99% aproximadamente.

La farmacocinética de levofloxacin es lineal y predecible para regímenes de dosis única o de múltiples dosis. Luego de dosis únicas de 250 a 1000 mg de levofloxacin, las concentraciones en plasma aumentan proporcionalmente con las dosis.

El estado estacionario se alcanza luego de 48 hs. en esquemas de una sola toma diaria de 500 mg ó 750 mg. Las C_{max} y C_{min} alcanzadas con regímenes posológicos de 500mg una vez al día son aprox. $5,7 \pm 1,4$ y $0,5 \pm 0,2 \mu\text{g/ml}$ respectivamente, mientras que para regímenes posológicos de 750 mg son aprox. $8,6 \pm 1,9$ y $1,1 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$.

La administración con alimentos tiene poco efecto sobre la absorción del producto; el t_{max} se prolonga en aprox. 1 h. y la C_{max} disminuye en aprox. 14%.

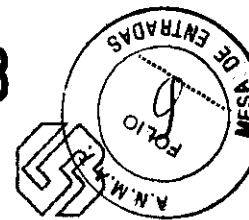
Distribución:

Luego de dosis únicas o múltiples de 500 mg ó 750 mg, la levofloxacin se distribuye ampliamente en los tejidos (volumen de distribución 74 – 112 l.). Alcanza concentraciones pico en tejidos cutáneos y fluido ampollar de voluntarios sanos luego de aprox. 3 hs. de la toma. La relación de AUC en piel a AUC plasmática es aprox. 2 y la relación de AUC en fluido ampollar a AUC plasmática es aprox. 1 tras administraciones múltiples de una toma diaria de 750 mg y 500 mg de levofloxacin.


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 44.478

4628



BALIARDA S.A.

Las concentraciones en tejido pulmonar fueron generalmente 2-5 veces más altas que las concentraciones plasmáticas (2,4 – 11,3 µg/g en 24 hs.)

Levofloxacin se une a proteínas séricas en un 24 a 38% (principalmente a albúmina). La unión a proteínas es independiente de la concentración de droga.

Metabolismo

Levofloxacin es estereoquímicamente estable en plasma y orina y no se invierte metabólicamente al enantiómero D(+) ofloxacin.

La levofloxacin sólo sufre un escaso metabolismo en humanos y es excretada mayoritariamente como droga inalterada en la orina. Tras la administración oral, aproximadamente el 87% de la dosis fue recuperada como droga inalterada en la orina dentro de las 48 hs. Menos del 4% fue recuperado en las heces dentro de las 72 hs. Menos del 5% fue recuperado en la orina como metabolitos desmetil-levofloxacin y N-óxido. Estos tienen escasa actividad farmacológica.

Excreción:

La vida media de eliminación plasmática terminal de levofloxacin es de aproximadamente 6-8 hs. El clearance renal en exceso con respecto a la velocidad de filtración glomerular sugiere que adicionalmente a la filtración glomerular ocurre secreción de levofloxacin. La secreción de levofloxacin ocurre en el túbulo renal proximal.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos: no se han encontrado diferencias significativas en la farmacocinética de levofloxacin entre jóvenes y ancianos.

Insuficiencia renal: el clearance de levofloxacin está sustancialmente reducido y la vida media de eliminación está prolongada en pacientes con deterioro de la función renal (Cl. Cr. <50 ml/min), requiriéndose una reducción en la dosis a fin de evitar acumulación.

Insuficiencia hepática: debido al mínimo metabolismo hepático de la levofloxacin, no es de esperar que la insuficiencia hepática afecte la farmacocinética de esta droga.

POSOLÓGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis depende del tipo y severidad de la infección y de la susceptibilidad del patógeno presumiblemente causante. La duración del tratamiento dependerá de la evolución de la enfermedad.

Esquema posológico orientativo en adultos, a partir de los 18 años de edad, con función renal normal (clearance de creatinina > 80 ml/min):

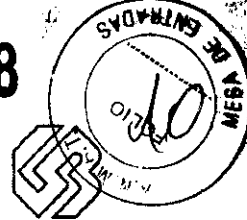


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada



DANIEL VILLALBA
COORDINADOR TÉCNICO
M.N. 14.478

4628



BALIARDA S.A.

Infección(*)	Dosis Inicial (mg)	Frecuencia de administración	Dosis Diaria (mg)	Duración de tratamiento (días)
Exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica	500	1 cada 24 hs.	500	7 días
Neumonía adquirida en la comunidad	500	1 cada 24 hs.	500	7-14 días
	750 (***)	1 cada 24 hs.	750	5 días
Neumonía nosocomial	750	1 cada 24 hs.	750	7-14 días
Sinusitis aguda	500	1 cada 24 hs.	500	10 -14 días
	750	1 cada 24 hs.	750	5 días
Infecciones complicadas de la piel y partes blandas	750	1 cada 24 hs.	750	7-14 días
Infecciones no complicadas de la piel y partes blandas	500	1 cada 24 hs.	500	7-10 días
Prostatitis bacteriana crónica	500	1 cada 24 hs.	500	28 días
Infecciones complicadas del tracto urinario	250	1 cada 24 hs.	250	10 días
Pielonefritis aguda	250	1 cada 24 hs.	250	10 días
Infecciones no complicadas del tracto urinario	250	1 cada 24 hs.	250	3 días

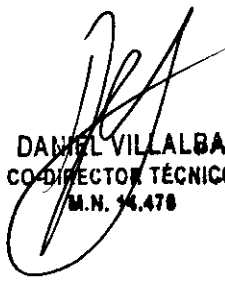
*Causadas por los patógenos detallados en INDICACIONES

** Puede instituirse terapia secuencial (de i.v. a oral) a discreción del médico

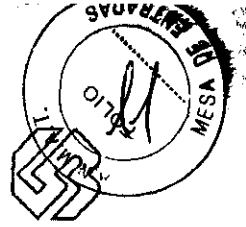
*** La eficacia de este régimen alternativo ha sido demostrada para infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae*.

**** En asociación con un antibiótico efectivo contra anaerobios


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478

4628



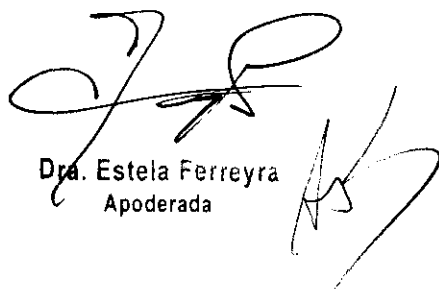
BALIARDA S.A.

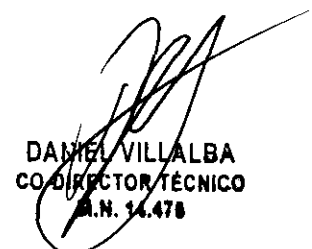
Esquema posológico orientativo en adultos, a partir de los 18 años de edad, con deterioro de la función renal

Infección(*)	Clearance de creatinina (ml/min)	Dosis inicial (mg)	Dosis siguientes (mg)
Exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica / Neumonía adquirida en la comunidad / Sinusitis aguda / Infecciones complicadas de la piel y partes blandas / Prostatitis bacteriana crónica	- de 50 a 80	No requiere ajuste	-----
	- de 20 a 49	500	250 / 24 h
	- de 10 a 19	500	250 / 48 h
	- Hemodiálisis	500	250 / 48 h
	- Diálisis peritoneal ambulatoria	500	250 / 48 h
Prostatitis bacteriana crónica / Neumonía nosocomial	- de 50 a 80	No requiere ajuste	-----
	- de 20 a 49	750	750/24 h
	- de 10 a 19	750	750/48 h
	- Hemodiálisis	750	750/48 h
	- Diálisis peritoneal ambulatoria	750	750/48 h
Infecciones complicadas del tracto urinario / Pielonefritis aguda	- Mayor o igual a 20	No requiere ajuste	-----
	- de 10 a 19	250	250 / 48 h
Infecciones no complicadas del tracto urinario	-----	No requiere ajuste	-----

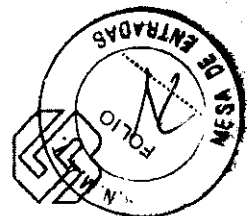
**Causadas por los patógenos detallados en INDICACIONES*

Los comprimidos deben ingerirse enteros, sin masticar o moler, con medio vaso de agua aproximadamente. Pueden partirse por la ranura para adaptar la dosis. Deben tomarse al menos 2 hs. antes o 2 hs. después de la administración de sales de hierro, antiácidos y sucralfato, debido a que podría haber disminución de la absorción (véase *Interacciones Medicamentosas*). Los comprimidos pueden ser ingeridos con o fuera de las comidas.


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
A.N. 14.478

4628



BALIARDA S.A.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a levofloxacina, antimicrobianos quinolónicos o a cualquiera de los componentes del producto. Pacientes epilépticos. Pacientes con antecedentes de problemas de tendón debidos a fluoroquinolonas. Menores de 18 años. Embarazo. Lactancia.

ADVERTENCIAS:

La seguridad y eficacia de levofloxacina en pacientes pediátricos y adolescentes, embarazadas y madres en período de lactancia no se han establecido. De acuerdo a los resultados de la experiencia en animales no se puede excluir completamente el riesgo de daño de la lámina de crecimiento en un organismo en desarrollo.

En ratas y perros inmaduros, la administración oral e intravenosa de levofloxacina resultó en un aumento de la osteocondrosis. El examen histopatológico de articulaciones que soportan peso reveló lesiones persistentes del cartílago.

Convulsiones. Como con otras quinolonas, levofloxacina debe ser administrada con precaución en pacientes con conocida o sospechada predisposición a crisis convulsivas, o con trastornos de SNC que pudieran bajar el umbral convulsivo (ej. arteriosclerosis cerebral severa, epilepsia), o en presencia de otros factores de riesgo de convulsiones (medicamentos, disfunción renal).


Reacciones de hipersensibilidad. Se ha reportado hipersensibilidad severa y ocasionalmente fatal, y/o reacciones anafilácticas en pacientes bajo tratamiento con quinolonas, incluyendo la levofloxacina. Con frecuencia ocurren tras la primera dosis. Estas reacciones se han acompañado de colapso cardiovascular, hipotensión / shock, convulsiones, pérdida de la conciencia, sensación de hormigueo, angioedema (incluyendo edema facial, de lengua, laríngeo, de garganta), obstrucción de la vía aérea (incluyendo broncoespasmo, falta de aire, y distress respiratorio agudo), disnea, urticaria, picazón, u otras reacciones cutáneas serias. En estos casos el tratamiento con levofloxacina debe discontinuarse inmediatamente ante la primera aparición de rash cutáneo o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Las reacciones agudas graves pueden requerir tratamiento con adrenalina y otras medidas de soporte.

Efectos centrales. Las quinolonas pueden causar aumento de la presión intracraneal y estimulación del SNC, lo que puede conducir a temblor, intranquilidad, ansiedad, turbación, confusión, alucinaciones, paranoia, depresión, pesadillas, insomnio y rara vez, ideación suicida.

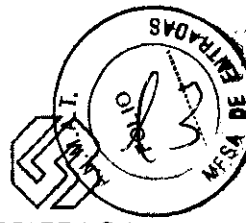
Neuropatía periférica. En pacientes tratados con quinolonas, inclusive con levofloxacina, se han reportado raros casos de polineuropatía axonal sensitiva o sensitivomotora manifiesta por parestesias, hipoestusias, disestesias y debilidad. El tratamiento con levofloxacina debe discontinuarse si el paciente experimenta signos de neuropatía como dolor, ardor, hormigueo, adormecimiento y/o debilidad, o sensaciones como dolor al menor contacto, temperatura y trastornos de la sensibilidad profunda, a fin de prevenir una condición irreversible.



Dra. Estefa Ferreyra
Apoderada



DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
B.N. 14.478



Colitis pseudomembranosa. Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos. La misma puede ser de severidad variable desde leve, hasta fatal; por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico si el paciente presenta diarrea subsiguiente al tratamiento con levofloxacina. El antibiótico altera la flora colónica normal favoreciendo el desarrollo de *Clostridium difficile*. Si se sospecha colitis pseudomembranosa debe suspenderse el tratamiento con levofloxacina. Los casos leves usualmente responden a la discontinuación del antibiótico. Casos más severos requieren el tratamiento con un antibiótico específico contra *C. difficile*, y la suplementación hidroelectrolítica y proteica.

Efectos sobre el tendón. El tratamiento con quinolonas, incluyendo levofloxacina, se ha asociado con tendinitis, y ocasionalmente con ruptura del tendón de Aquiles, de hombro y de mano. La ruptura del tendón puede ocurrir durante o después del tratamiento. El riesgo de padecer esta lesión parece estar incrementado en pacientes simultáneamente tratados con corticoides, en pacientes mayores de 60 años y en pacientes con transplante de riñón, corazón o pulmón.

Las fluoroquinolonas pueden exacerbar la debilidad muscular en pacientes con Miastenia Gravis, por lo tanto, evitar el uso de levofloxacina en pacientes con historia de esta enfermedad.

Levofloxacina debe ser discontinuada si se sospecha tendinitis. El paciente debe hacer reposo y abstenerse de practicar ejercicios hasta que el diagnóstico de tendinitis o ruptura del tendón sea descartado.

PRECAUCIONES:

Generales. Aunque la levofloxacina es más soluble que otras quinolonas, debe asegurarse una adecuada hidratación de los pacientes bajo tratamiento a fin de evitar una orina muy concentrada.

Poblaciones especiales:


Insuficiencia renal. Administrar con precaución en presencia de insuficiencia renal. Antes y durante la terapia debe realizarse una cuidadosa observación clínica y de laboratorio, ya que la eliminación de levofloxacina puede estar reducida. En pacientes con clearance de creatinina < 50 ml/min, se requiere ajuste de la dosis para evitar la acumulación de levofloxacina.

Fotosensibilización. Con incidencia rara ($< 0,1\%$) se han observado reacciones de fototoxicidad moderada a severa en pacientes expuestos a la luz solar directa durante el tratamiento con levofloxacina. Los pacientes deberán evitar la excesiva exposición solar, así como las lámparas de radiación UV.

Deficiencia de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa. Los pacientes con defectos activos o latentes de la actividad de la glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa pueden padecer reacciones hemolíticas cuando se los trata con antibióticos quinolónicos.

Efectos sobre la glucemia. Se han reportado alteraciones de la glucemia, incluyendo hiper e hipoglucemia sintomáticas, asociadas al tratamiento con quinolonas, usualmente en pacientes diabéticos tratados concomitantemente con hipoglucemiantes orales o insulina (véase *Interacciones medicamentosas*). Se


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478

recomienda un estricto monitoreo de la glucemia. En caso de presentarse hipoglucemia se suspenderá inmediatamente el tratamiento con levofloxacina y se instituirá una terapéutica apropiada.

Torsades de pointes. Durante la farmacovigilancia post-comercialización de levofloxacina se han reportado raros casos de torsades de pointes. Debe evitarse la administración de levofloxacina en pacientes con prolongación del intervalo QT, en pacientes con hipokalemia no corregida y en aquellos recibiendo antiarrítmicos de clase IA (quinidina, procainamida) o clase III (amiodarona, sotalol).

Efectos sobre la capacidad para conducir u operar maquinarias. Algunas reacciones adversas de levofloxacina (mareos/vértigo, somnolencia, perturbaciones visuales) podrían afectar la capacidad de reacción y concentración de los pacientes.

Embarazo. Debido al riesgo experimental de daño al cartílago en crecimiento por fluoroquinolonas (incluida la levofloxacina), y ante la falta de estudios bien controlados en la mujer embarazada, la levofloxacina está contraindicada durante el embarazo.

Lactancia. La levofloxacina no ha sido medida en la leche humana. En base a los datos de ofloxacina, puede esperarse que la levofloxacina sea excretada en la leche. Considerando la gravedad de los potenciales efectos adversos para el lactante, se deberá optar por discontinuar la lactancia o el tratamiento con levofloxacina teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso pediátrico. Se haya contraindicado. Las quinolonas (inclusive levofloxacina) causan artropatía y osteocondrosis en animales jóvenes de diversas especies. (véase ADVERTENCIAS).

Uso geriátrico. Se recomienda precaución cuando se usa levofloxacina en combinación con drogas que pueden prolongar el intervalo QT. Los pacientes ancianos son más susceptibles a este efecto.

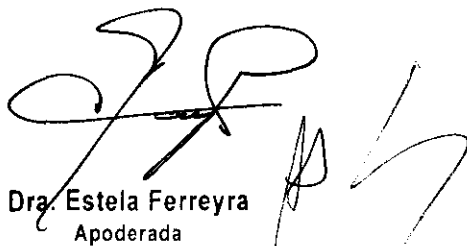
No se requiere ajuste de la dosis más allá de las consideraciones del clearance renal.

Interacciones medicamentosas:

Antiácidos, sucralfato, cationes metálicos, multivitaminas.

La administración concomitante de levofloxacina oral con antiácidos conteniendo magnesio, aluminio o sucralfato, con iones metálicos divalentes o trivalentes como el hierro, y con preparaciones multivitamínicas con zinc, por efectos de quelación, pueden interferir con la absorción de levofloxacina, resultando en niveles sistémicos considerablemente menores a los deseados. Se recomienda administrar estos agentes dos horas antes o dos horas después de la toma de levofloxacina.

Teofilina. Levofloxacina no tendría efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de teofilina. Del mismo modo, no se observó efecto aparente de teofilina sobre la absorción o disposición de levofloxacina. Sin embargo, dado que la administración concomitante de teofilina con otras quinolonas ha producido una prolongación de la vida media y niveles séricos elevados de teofilina, y en consecuencia un mayor riesgo de efectos adversos asociados a teofilina (incluyendo convulsiones), se recomienda un cuidadoso monitoreo de los niveles de teofilina, y el ajuste de la dosis de levofloxacina si fuera necesario.


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 24.478

Warfarina. En un estudio clínico en voluntarios sanos, no se observaron efectos significativos de levofloxacina sobre la concentración pico plasmática, el AUC y otros parámetros de disposición para R- y S-warfarina. Del mismo modo no se observó efecto aparente de warfarina sobre la absorción y disposición de levofloxacina. Durante la experiencia post-comercialización ha habido reportes de que levofloxacina incrementa los efectos de warfarina. Las elevaciones en el tiempo de protrombina se han asociado con episodios de sangrado. Deberán controlarse estrictamente los parámetros de anticoagulación cuando se administran concomitantemente levofloxacina y warfarina. Asimismo deberá controlarse a los pacientes en busca de evidencias de sangrado.

Ciclosporina. Si bien se observaron niveles elevados de ciclosporina cuando se administró conjuntamente con otras quinolonas, levofloxacina no parece alterar la absorción o disposición de ciclosporina. Los efectos de ciclosporina sobre los parámetros cinéticos de levofloxacina son leves y carecen de relevancia clínica. No se requiere ajuste de la dosis cuando levofloxacina y ciclosporina se administran concomitantemente.

Digoxina. No se encontraron interacciones farmacocinéticas entre digoxina y levofloxacina cuando ambas drogas se administraron concomitantemente.

Probenecid y Cimetidina. En estudios en voluntarios sanos, el AUC y la $t_{1/2}$ de levofloxacina se incrementaron un 27% - 38% y 30% respectivamente, por efecto de probenecid o cimetidina, mientras que el clearance renal de levofloxacina disminuyó un 21-35% durante el tratamiento concomitante. Si bien estas diferencias cinéticas fueron estadísticamente significativas, no justifican un ajuste en la dosis de levofloxacina, cuando es co-administrada con cimetidina o probenecid.

Antiinflamatorios no esteroideos. La administración concomitante de una quinolona, inclusive levofloxacina, y un AINE puede incrementar el riesgo de estimulación del SNC y disminuir el umbral de crisis convulsivas.

Agentes antidiabéticos. Se han reportado alteraciones en los niveles de glucosa sanguínea, incluyendo hiperglucemia e hipoglucemia en pacientes tratados concomitantemente con quinolonas y un agente antidiabético. Se recomienda un cuidadoso monitoreo de la glucemia cuando estas drogas son coadministradas.


REACCIONES ADVERSAS:

La incidencia de reacciones adversas relacionadas con levofloxacina durante ensayos clínicos de fase III realizados en USA fue del 6,7%. El 4,1% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a efectos adversos. La incidencia, distribución y tipo de evento adverso fue similar en pacientes recibiendo 250 mg, 500 mg ó 750 mg de levofloxacina.

En ensayos clínicos los siguientes eventos fueron considerados probablemente relacionados con el tratamiento con levofloxacina.

Gastrointestinales: náuseas (1,5%), diarrea (1,2%), dolor abdominal (0,4%), dispepsia (0,3%), vómitos (0,3%), flatulencia (0,2%), trastornos del gusto (0,2%), constipación (0,1%), anorexia (0,1%).


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.H. 14.478

Neurológicos / Psiquiátricos: insomnio (0,4%), mareos (0,3%), sequedad bucal (0,2%), nerviosismo (0,1%), somnolencia (0,1%), agitación (0,1%), temblores (0,1%). *Reacciones de hipersensibilidad / reacciones cutáneo-mucosas:* vaginitis (0,5%), rash (0,3%), prurito (0,2%), moniliasis (0,2%), moniliasis genital (0,1%), prurito genital (0,1%), rash eritematoso (0,1%), urticaria (0,1%), rash maculopapular (<0,1%), reacción alérgica (0,1%).

Musculoesqueléticos: se han reportado raros casos de artralgias, mialgias, y trastornos tendinosos (Véase ADVERTENCIAS - *Efectos sobre el tendón*).

Otros: cefalea (0,2%), condiciones agravadas (0,1%), infección fúngica (0,1%).

En estudios clínicos, las reacciones adversas observadas con una incidencia > 3 %, independientemente de la relación con la droga, fueron: náuseas, cefalea, diarrea, insomnio, constipación. Las reacciones adversas observadas con una incidencia de 1-3 %, independientemente de la relación con la droga, fueron: dolor abdominal, mareos, vómitos, dispepsia, vaginitis, rash, dolor de pecho, prurito, sinusitis, disnea, fatiga, flatulencia, dolor, dolor de espalda, rinitis, faringitis.

Anormalidades de laboratorio.

Con otras quinolonas se ha reportado cristaluria y cilindruria.

En > 2% de los pacientes tratados con levofloxacina se ha reportado una disminución en el recuento de linfocitos.

Reacciones adversas post-comercialización

Otros efectos adversos reportados durante la experiencia post-comercialización mundial incluyen:

Neumonitis alérgica, shock anafiláctico, reacciones anafilactoides, disfonía, trazado EEG anormal, encefalopatía, eosinofilia, eritema multiforme, anemia hemolítica, elevaciones del RIN (Cociente Internacional Normalizado) / tiempo de protrombina, neuropatía periférica, rabdomiolisis, síndrome de Stevens-Johnson, ruptura de tendón, torsades de pointes, vasodilatación.

Se han observado casos aislados de prolongación del intervalo QT, particularmente en sobredosis.

SOBREDOSIFICACIÓN:

El potencial de toxicidad aguda con levofloxacina es bajo.

Síntomas. De acuerdo a la experiencia en animales los síntomas esperables asociados a la sobredosis con levofloxacina son vinculados al SNC: confusión, mareos, deterioro de la conciencia y crisis convulsivas. Asimismo puede presentarse reacciones gastrointestinales tales como náuseas y erosión de la mucosa. Se observó prolongación del intervalo QT en estudios clínicos con dosis supra-terapéuticas.

Tratamiento. En caso de sobredosis aguda considerar la realización de lavado gástrico. Controlar cuidadosamente al paciente (monitoreo electrocardiográfico), mantener la hidratación y suministrar tratamiento sintomático. La levofloxacina no es eficientemente removida por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

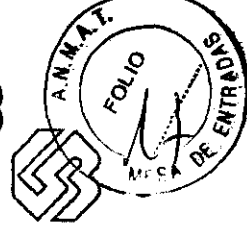


Dra. Estela Ferrey
Apoderada



DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478

4 6 2 8



BALIARDA S.A.

PRESENTACIÓN:

Valiflox: Envases con 7 comprimidos recubiertos ranurados.

Valiflox 750: Envases con 5 comprimidos recubiertos ranurados.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”.

Condiciones de conservación:

Mantener a temperatura entre 15 y 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 53.077

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: Febrero 2008

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478