



"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 Nº **3217**

BUENOS AIRES, **05 MAY 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003651-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS ASPEN S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VOFLOX / LEVOFLOXACINA HEMIHDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250mg – 500mg – 750mg y SOLUCION INYECTABLE I.V. 5mg/ml – 25mg/ml; aprobada por Certificado Nº 56.070.

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 Nº: 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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 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.*

DISPOSICIÓN N° 3217

Que a fojas 86 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 rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada VOFLOX / LEVOFLOXACINA HEMIHDRATO, aprobada por Certificado N° 56.070 y Disposición N° 0801/11, propiedad de la firma LABORATORIOS ASPEN S.A., cuyos textos constan de fojas 15 a 19, 38 a 42 y 61 a 65, para los rótulos y de fojas 20 a 37, 43 a 60 y 66 a 83, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0801/11 los rótulos autorizados por las fojas 15 a 19 y los prospectos autorizados por las fojas 20 a 37, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"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° 3217

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.070 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° 1-0047-0000-003651-11-2

DISPOSICION N°

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

js

3217



"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.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3.21.7**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.070 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS ASPEN S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VOFLOX / LEVOFLOXACINA HEMIHIDRATO,  
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250mg – 500mg – 750mg y SOLUCION INYECTABLE I.V. 5mg/ml – 25mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0801/11.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012500-10-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 0801/11.-	Rótulos de fs. 15 a 19, 38 a 42 y 61 a 65, corresponde desglosar de fs. 15 a 19. Prospectos de fs. 20 a 37, 43 a 60 y 66 a 83, corresponde desglosar de fs. 20 a 37.-

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 LABORATORIOS ASPEN S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.070 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **05 MAY 2011**, del mes de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-003651-11-2

DISPOSICIÓN N°

**3217**

js

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

3277

15

PROYECTO DE ROTULOS

**VOFLOX  
LEVOFLOXACINA HEMIHIDRATO  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg  
Vía Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**Fórmula Cualitativa:**

Cada comprimido recubierto de 250 mg contiene:

<b>LEVOFLOXACINA (COMO LEVOFLOXACINA HEMIHIDRATO)</b> .....	<b>250,00 mg</b>
Estearato de Magnesio.....	3,00 mg
Lactosa .....	52,00 mg
Croscarmelosa Sódica .....	7,50 mg
Celulosa Microcristalina .....	17,30 mg
Almidón Pregelatinizado .....	30,00 mg
Opadry II Beige .....	9,05 mg

**POSOLOGIA:** Ver prospecto adjunto.

**CONTENIDO:** Caja conteniendo 5 comprimidos recubiertos.

**VENCIMIENTO:** [Va fecha]

**LOTE:** [Va No. de lote]

**CONSERVACIÓN:** Proteger de la luz. Conservar a temperatura igual o inferior a 25°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° .....

**LABORATORIOS ASPEN SA**

Remedios 3439/43 (C1407HJC), CABA. Rep. Argentina.

Dirección Técnica: Farmacéutica Lorena Durante

Elaborado en: Virgilio 844/56, CABA, Rep. Argentina.

LORENA DURANTE  
Farmacéutica M. No. 10.707  
Directora Técnica

(Igual texto corresponde a las presentaciones de 7, 10, 14, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de 250 mg, siendo las dos últimas de Uso Hospitalario exclusivo)

3219

16

PROYECTO DE ROTULOS

**VOFLOX  
LEVOFLOXACINA HEMIHDRATO  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg  
Vía Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**Fórmula Cual-quantitativa:**

Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene:

<b>LEVOFLOXACINA (COMO LEVOFLOXACINA HEMIHDRATO)</b> .....	<b>500,00 mg</b>
Estearato de Magnesio.....	6,00 mg
Lactosa .....	104,00 mg
Croscarmelosa Sódica .....	15,00 mg
Celulosa Microcristalina .....	34,60 mg
Almidón Pregelatinizado .....	60,00 mg
Opadry II Beige .....	18,10 mg

**POSOLOGIA:** Ver prospecto adjunto.

**CONTENIDO:** Caja conteniendo 5 comprimidos recubiertos.

**VENCIMIENTO:** [Va fecha]

**LOTE:** [Va No. de lote]

**CONSERVACIÓN:** Proteger de la luz. Conservar a temperatura igual o inferior a 25°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° .....

**LABORATORIOS ASPEN SA**  
Remedios 3439/43 (C1407HJC), CABA. Rep. Argentina.  
Dirección Técnica: Farmacéutica Lorena Durante  
Elaborado en: Virgilio 844/56, CABA, Rep. Argentina.

LORENA DURANTE  
Farmacéutica ASPEN S.A.  
Directora Técnica

(Igual texto corresponde a las presentaciones de 7, 10, 14, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de 500 mg, siendo las dos últimas de Uso Hospitalario exclusivo)

12

**PROYECTO DE ROTULOS**

**VOFLOX  
LEVOFLOXACINA HEMIHIDRATO  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 750 mg  
Vía Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**Fórmula Cual-cuantitativa:**

Cada comprimido recubierto de 750 mg contiene:

<b>LEVOFLOXACINA (COMO LEVOFLOXACINA HEMIHIDRATO)</b> .....	<b>750,00 mg</b>
Estearato de Magnesio.....	9,00 mg
Lactosa .....	156,00 mg
Croscarmelosa Sódica .....	22,50 mg
Celulosa Microcristalina .....	51,90 mg
Almidón Pregelatinizado .....	90,00 mg
Opadry II Beige .....	27,15 mg

**POSOLOGIA:** Ver prospecto adjunto.

**CONTENIDO:** Caja conteniendo 5 comprimidos recubiertos.

**VENCIMIENTO:** [Va fecha]


**LOTE:** [Va No. de lote]

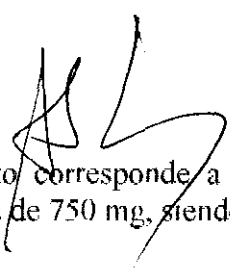
**CONSERVACIÓN:** Proteger de la luz. Conservar a temperatura igual o inferior a 25°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° .....

**LABORATORIOS ASPEN SA**  
Remedios 3439/43 (C1407HJC), CABA. Rep. Argentina.  
Dirección Técnica: Farmacéutica Lorena Durante  
Elaborado en: Virgilio 844/56, CABA, Rep. Argentina.

  
Lorena Durante  
Farmacéutica  
Directora Técnica



(Igual texto corresponde a las presentaciones de 7, 10, 14, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de 750 mg, siendo las dos últimas de Uso Hospitalario exclusivo)



PROYECTO DE ROTULOS

**VOFLOX**  
**LEVOFLOXACINA HEMIHIDRATO**  
**SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg/ml**  
**Vía Parenteral I.V.**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**Fórmula Cualitativa:**

Cada ml contiene:

**LEVOFLOXACINA**

**(COMO LEVOFLOXACINA HEMIHIDRATO)..... 5,00 mg**

Acido Clorhídrico Diluido .....c.s.p. pH 3,8 – 5,8

Hidróxido de Sodio .....c.s.p. pH 3,8 – 5,8

Agua para Inyectables..... c.s.p. 1,0 ml

**POSOLOGIA:** Ver prospecto adjunto.

**CONTENIDO:** Caja conteniendo 1 frasco ampolla por 100 ml.

**VENCIMIENTO:** [Va fecha]

**LOTE:** [Va No. de lote]

**CONSERVACIÓN:** Proteger de la luz. Conservar a temperatura igual o inferior a 25°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° .....

**LABORATORIOS ASPEN SA**

Remedios 3439/43 (C1407HJC), CABA. Rep. Argentina.

Dirección Técnica: Farmacéutica Lorena Durante

Elaborado en: Chivilcoy N° 304 y Bogotá 3.921/25, CABA, Rep. Argentina.

Farmacéutica M.N. 13.231  
Directora Técnica

3217 19

**PROYECTO DE ROTULOS**

**VOFLOX  
LEVOFLOXACINA HEMIHDRATO  
SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg/ml  
Vía Parenteral I.V.**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**Fórmula Cual-quantitativa:**

Cada ml contiene:

**LEVOFLOXACINA**

**(COMO LEVOFLOXACINA HEMIHDRATO)..... 25,00 mg**

Acido Clorhídrico Diluido..... c.s.p. pH 3,8 – 5,8

Hidróxido de Sodio..... c.s.p. pH 3,8 – 5,8

Agua para Inyectables..... c.s.p. 1.0 ml

**POSOLOGIA:** Ver prospecto adjunto.

**CONTENIDO:** Caja conteniendo 1 frasco ampolla por 20 ml.

**VENCIMIENTO:** [Va fecha]

**LOTE:** [Va No. de lote]

**CONSERVACIÓN:** Proteger de la luz. Conservar a temperatura igual o inferior a 25°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° .....

**LABORATORIOS ASPEN SA**

Remedios 3439/43 (C1407HJC), CABA. Rep. Argentina.

Dirección Técnica: Farmacéutica Lorena Durante

Elaborado en: Chivilcoy N° 304 y Bogotá 3.921/25, CABA, Rep. Argentina.

(Igual texto corresponde a las presentaciones de 7, 10, 14, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de 750 mg, siendo las dos últimas de Uso Hospitalario exclusivo)

LORENA DURANTE  
Farmacéutica N° 10300  
Directora Técnica

PROYECTO DE PROSPECTO3217<sup>20</sup>

**VOFLOX**  
**LEVOFLOXACINA HEMIHDRATO**  
**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg, 500 mg y 750 mg**  
**SOLUCIÓN INYECTABLE I.V. 5 mg/ml y 25 mg/ml**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**Fórmulas Cual-quantitativa:****COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Cada comprimido recubierto de 250 mg contiene:

LEVOFLOXACINA (COMO LEVOFLOXACINA HEMIHDRATO).....	250,00 mg
Estearato de Magnesio.....	3,00 mg
Lactosa .....	52,00 mg
Croscarmelosa Sódica .....	7,50 mg
Celulosa Microcristalina .....	17,30 mg
Almidón Pregelatinizado .....	30,00 mg
Opadry II Beige .....	9,05 mg

Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene:

LEVOFLOXACINA (COMO LEVOFLOXACINA HEMIHDRATO).....	500,00 mg
Estearato de Magnesio.....	6,00 mg
Lactosa .....	104,00 mg
Croscarmelosa Sódica .....	15,00 mg
Celulosa Microcristalina .....	34,60 mg
Almidón Pregelatinizado .....	60,00 mg
Opadry II Beige .....	18,10 mg

Cada comprimido recubierto de 750 mg contiene:


LEVOFLOXACINA (COMO LEVOFLOXACINA HEMIHDRATO).....	750,00 mg
Estearato de Magnesio.....	9,00 mg
Lactosa .....	156,00 mg
Croscarmelosa Sódica .....	22,50 mg
Celulosa Microcristalina .....	51,90 mg
Almidón Pregelatinizado .....	90,00 mg
Opadry II Beige .....	27,15 mg

**SOLUCIÓN INYECTABLE I.V. 5 mg/ml**

Cada ml contiene:

LEVOFLOXACINA (COMO LEVOFLOXACINA HEMIHDRATO) .....	5,00 mg
Acido Clorhídrico Diluido.....	c.s.p. pH 3,8 - 5,8
Hidróxido de Sodio .....	c.s.p. pH 3,8 - 5,8
Agua para Inyectables.....	c.s.p. 1,0 ml



  
 LORIANA N. DURANTE  
 Farmacéutica M.N: 13.291  
 Directora Técnica

PROYECTO DE PROSPECTO**SOLUCIÓN INYECTABLE I.V. 25 mg/ml**

Cada ml contiene:

LEVOFLOXACINA

(COMO LEVOFLOXACINA HEMIHDRATO)..... 25,00 mg

Acido Clorhídrico Diluido..... c.s.p. pH 3,8 – 5,8

Hidróxido de Sodio..... c.s.p. pH 3,8 – 5,8

Agua para Inyectables..... c.s.p. 1.0 ml

**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*.

*\*LEVOFLOXACINA 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.*

VOFLOX 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*

*Klebsiella pneumoniae*

*Legionella pneumophila*

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*


*Serratia marcescens*

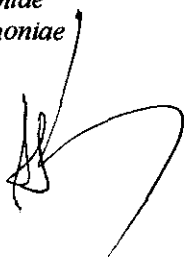
**OTROS MICROORGANISMOS:**

*Chlamydia pneumoniae*

*Mycoplasma pneumoniae*

*Bacillus anthracis\**

  
LORENA N. DURANTE  
Farmacéutica M.P. 13.291  
Directora Técnica



PROYECTO DE PROSPECTO

3217

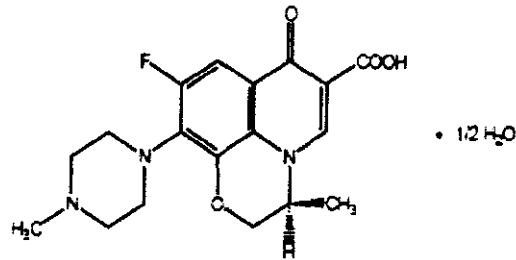
JD

\* Se ha visto que LEVOFLOXACINA 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 Ántrax (post-exposición).

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****QUÍMICA**

VOFLOX es un agente antibacteriano sintético de amplio espectro para administración oral o intravenosa. Químicamente, la LEVOFLOXACINA, 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-piperazini)-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.

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

**Propiedades Farmacodinámicas****Mecanismo de Acción**

La LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA 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, LEVOFLOXACINA, en comparación con el isómero D. Las quinolonas, inhiben rápida y específicamente la síntesis del ADN bacteriano.

**Microbiología**

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

LEVOFLOXACINA exhibe actividad *in vitro* contra la mayoría de las cepas de los siguientes organismos, sin embargo, la seguridad y la eficacia de la LEVOFLOXACINA para el tratamiento de las infecciones clínicas debido a estos organismos no han sido establecidas en ensayos adecuados ni bien controlados:

LORENA N. DURANTE  
Farmacóloga M.N. 13.231  
Directora Técnica

PROYECTO DE PROSPECTO

73

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)

ANAEROBIOS  
GRAM-POSITIVOS

- Clostridium perfringens
- Clostridium spp.
- Peptostreptococcus anaerobius
- Peptostreptococcus magnus
- Propionibacterium acnes

AEROBIOS  
GRAM-NEGATIVOS

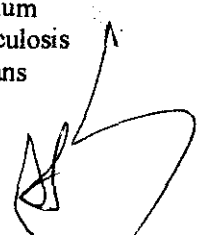
- Acinetobacter baumannii
  
- Acinetobacter lwoffii
- Aeromonas hydrophila
- Bordetella pertussis
- Campylobacter jejuni
- Citrobacter (diversus) koseri
- Pantoea (Enterobacter) aerogenes
- Enterobacter agglomerans
- Enterobacter sakazakii
- Flavobacterium meningosepticum
- Legionella spp.
- Morganella 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


ANAEROBIOS  
GRAM-NEGATIVOS

- Bacteroides distasonis
- Bacteroides fragilis
  
- Bacteroides intermedius
- Veillonella parvula

OTROS MICROORGANISMOS

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



  
 CONTROL DURANTE  
 Fabricación M.N: 13.201  
 Directora Técnica

**PROYECTO DE PROSPECTO**

Ureaplasma urealyticum

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

La LEVOFLOXACINA no es activa contra Treponema pallidum.

La resistencia a la LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA y otras fluoroquinolonas, algunos organismos resistentes a otras quinolonas, incluyendo ofloxacin, pueden ser susceptibles a la LEVOFLOXACINA. Si la prueba de susceptibilidad de la LEVOFLOXACINA no se encuentra disponible, la susceptibilidad del organismo a la ofloxacin puede usarse para predecir la susceptibilidad a la LEVOFLOXACINA. Sin embargo, si bien los organismos susceptibles a la ofloxacin pueden considerarse susceptibles a la LEVOFLOXACINA, 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 LEVOFLOXACINA. Los valores de MIC deben interpretarse de acuerdo con los siguientes criterios:

<u>MIC (µg/ml)</u>	<u>Interpretación</u>
≤ 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 LEVOFLOXACINA estándar debe proporcionar los siguientes valores de MIC:

<u>Microorganismo</u>		<u>MIC (µg/ml)</u>
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

**Técnicas de Difusión:** Los métodos cuantitativos que requieren una medición de los diámetros de zona también proporcionan estimados reproducibles de la susceptibilidad de

**PROYECTO DE PROSPECTO**

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 LEVOFLOXACINA para evaluar la susceptibilidad de los microorganismos a la LEVOFLOXACINA.

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

<u>Diámetro de zona (mm)</u>	<u>Interpretación</u>
≥ 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 LEVOFLOXACINA.

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 LEVOFLOXACINA debe proporcionar los siguientes diámetros de zona en estas cepas de control de calidad de los ensayos de laboratorio:

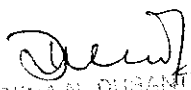
<u>Microorganismo</u>		<u>Diámetro de Zona (mm)</u>
Escherichia coli	ATCC 25922	29 - 37
Pseudomonas aeruginosa	ATCC 27853	19 - 26
Staphylococcus aureus	ATCC 25923	25 - 30
Haemophilus influenzae	ATCC 49247	32 - 40
Streptococcus pneumoniae	ATCC 49619	20 - 25

**Propiedades Farmacocinéticas****Absorción**

La LEVOFLOXACINA se absorbe rápida y esencialmente en forma completa después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas (aproximadamente 5,1 µg/ml) por lo general se obtienen en una o dos horas después de la dosis oral. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de LEVOFLOXACINA es de aproximadamente el 99 %. No hubo efectos clínicamente significativos de los alimentos en el grado de absorción de la LEVOFLOXACINA. La administración oral de 500 mg de VOFLOX con alimentos prolonga ligeramente el tiempo hacia una concentración máxima en aproximadamente 1 hora y disminuye ligeramente la concentración máxima en alrededor del 14 %. LEVOFLOXACINA comprimidos puede administrarse sin considerar los alimentos.

Después de una dosis única intravenosa de 60 minutos de LEVOFLOXACINA 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.

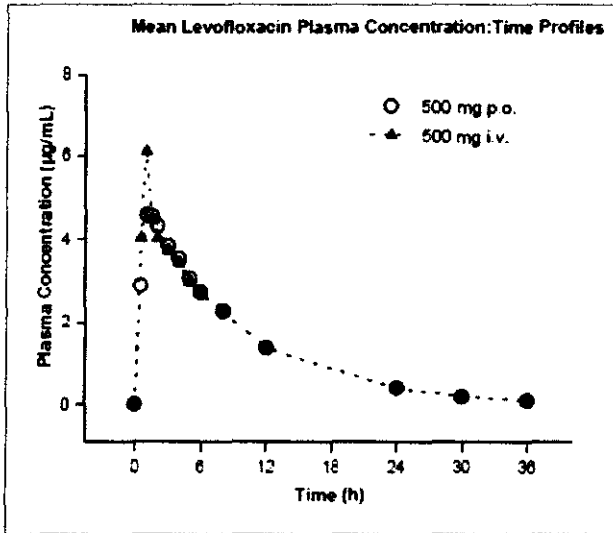
El perfil de la concentración plasmática de LEVOFLOXACINA después de la administración i.v. es similar y comparable en el grado de exposición (AUC) que se observó para los comprimidos de LEVOFLOXACINA cuando se administraron dosis iguales (mg/mg). Por lo tanto, las vías de administración oral e i.v.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

  
 LORENA N. DURANTE  
 Farmacéutica M.N: 13.291  
 Directora Técnica



26

**PROYECTO DE PROSPECTO**



[Gráfico: Concentración plasmática (µg/ml); Concentración Plasmática Media de LEVOFLOXACINA: Perfiles de Tiempo; Tiempo (h)]

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

Dosis Oral (mg)	Concentración Plasmática Máxima (µg/ml)	Área Bajo la Curva (AUC <sub>0-∞</sub> , µg.h/ml)
250	2,8	27,2
500	5,1	47,9
750	7,1	82,2
1000	8,9	111,0

El estado de equilibrio se alcanza dentro de las 48 horas después de regímenes de 500 mg una vez al día y dos veces al día. Las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas obtenidas después de múltiples regímenes orales de una vez al día fueron aproximadamente 5,7 y 0,5 µg/ml, respectivamente, después de la múltiple dosificación oral de dos veces al día, estos valores fueron aproximadamente 7,8 y 3,0 µg/ml, respectivamente. 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 LEVOFLOXACINA (C<sub>máx</sub> y AUC) en pacientes adultos que recibieron regímenes de 500 mg por vía oral o intravenosa una vez al día que excedieron aquellos que, en monos rhesus, fueron asociados con un progreso estadísticamente significativo.

En adultos, la seguridad de LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA también penetra rápidamente en tejidos óseos corticales y

LUCIANA N. DURANTE  
Farmacóloga M.N: 13.291  
Directora Técnica

**PROYECTO DE PROSPECTO**

esponjosos tanto en la cabeza femoral como en el fémur distal. Las concentraciones máximas de LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA, la LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA se encuentra principalmente unida a la albúmina sérica en seres humanos. La LEVOFLOXACINA que se une a las proteínas séricas es independiente de la concentración de la droga.

**Metabolismo y Eliminación**

La LEVOFLOXACINA es estereoquímicamente estable en plasma y orina y no se invierte metabólicamente a su enantiómero, la D-ofloxacina. La LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA varía de aproximadamente 6 a 8 horas después de dosis únicas o múltiples de LEVOFLOXACINA. 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 LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA, indicando que la secreción de la LEVOFLOXACINA se produce en el túbulo proximal renal. No se hallaron cristales de LEVOFLOXACINA en ninguna muestra de orina recientemente recolectada de pacientes recibiendo LEVOFLOXACINA.

**POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN****Oral**

La dosis habitual para adultos de VOFLOX Comprimidos en pacientes con función renal normal es de 750, 500 o 250 mg por vía oral cada 24 horas dependiendo de la condición a tratar. Ver Programa de Dosificación, para más recomendaciones sobre la dosificación.

VOFLOX Comprimidos puede tomarse sin considerar los alimentos.

Los antiácidos que contengan calcio, magnesio o aluminio, como así también sucralfato, cationes bivalentes o trivalentes tales como hierro o multivitaminas que contengan zinc, o productos que contengan cualquiera de estos componentes no deben tomarse dentro del período de dos horas antes o después de la administración de LEVOFLOXACINA. (Ver Interacción Con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción)

**I.V.**

VOFLOX 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 VOFLOX 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**). Los frascos ampolla de dosis única requieren dilución antes de la administración. (Ver Preparación de LEVOFLOXACINA Inyectable para Administración). La dosis habitual para adultos de

**PROYECTO DE PROSPECTO**

VOFLOX I.V. 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.

**Programa de dosificación**

Pacientes con Función Renal Normal (es decir,  $CL_{CR} > 50$  ml/min).

Infección*	Dosis Unitaria	Frec.	Duración
<b>Infecciones respiratorias agudas</b>			
Exacerbación de Bronquitis Crónica	500 mg	c/24h	5-7 días
Neumonía Adquirida de la Comunidad	500 mg	c/24h	7-14 días
Neumonía Adquirida de la Comunidad	750 mg	c/24h	5 días
Sinusitis	500 mg	c/24h	10-14 días
Sinusitis	750mg	c/24h	5 días
Neumonía Nosocomial	750 mg	c/24h	7-14 días
<b>Infecciones de piel y estructural de piel</b>			
Infección de piel y partes blandas	500 mg	c/24h	7-10 días
Infección de piel y partes blandas complicada	750 mg	c/24h	7-14 días
Neumonía Nosocomial	750 mg	c/24h	7-14 días
Prostatitis Bacteriana Crónica	500 mg	c/24h	28 días
<b>Infecciones del tracto urinario</b>			
Infección Urinaria complicada y pielonefritis aguda	250 mg	c/24h	10 días
Infección Urinaria complicada y pielonefritis aguda	750 mg	c/24h	5 días
Infección Urinaria No complicada	250 mg	c/24h	3 días
Osteomielitis	500 mg	c/24h	6-12 semanas

\* Debido a los patógenos designados.

**Pacientes con Insuficiencia Renal (es decir,  $CL_{CR} < 50$  ml/min)**

Administre 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  $\geq 50$  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 / Infección de piel y partes blandas no Complicada/ Osteomielitis/ Neumonía Adquirida de la Comunidad/ Sinusitis/ Prostatitis Bacteriana Crónica</i>		
$CL_{CR}$ de 50 a 80 ml/min	No es necesario ajustar la dosis	
$CL_{CR}$ de 20 a 49 ml/min	500 mg	250 mg c/24h
$CL_{CR}$ de 10 a 19 ml/min	500 mg	250 mg c/48h
Hemodiálisis	500 mg	250 mg c/48h
NAC	500 mg	250 mg c/48h
<i>Infección de piel y partes blandas Complicada/ Neumonía Nosocomial/ Neumonía adquirida en la comunidad/ Sinusitis Bacteriana Aguda</i>		
$CL_{CR}$ de 20-a 49 ml/min	750 mg	750 mg c/48h
$CL_{CR}$ de 10-a 19 ml/min	750 mg	500 mg c/48h
Hemodiálisis	750 mg	500 mg c/48h
Diálisis Peritoneal Ambulatoria	750 mg	500 mg c/48h

*Infección Urinaria Complicada / Pielonefritis Aguda*

  
LORENA N. DURANTE  
Farmacéutica M.N. 13.291  
Directora Técnica



3217

29

**PROYECTO DE PROSPECTO**

CL <sub>CR</sub> ≥ 20 ml/min	No es necesario ajustar la dosis	
CL <sub>CR</sub> de 10 a 19 ml/min	250 mg	250 mg c/48h
Infección Urinaria no complicada	No es necesario ajustar la dosis	

CL<sub>CR</sub> = *clearance* 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 h para Pacientes con Insuficiencia Renal</i>			
<i>Dosificación en la Función Renal Normal Cada 24 Horas</i>	<i>Clearance de Creatinina 30 to 49 ml/min</i>	<i>Clearance de Creatinina &lt;30 ml/min</i>	<i>Hemodiálisis o Diálisis Peritoneal Ambulatoria Crónica (CAPD)</i>
750 mg	Dosis inicial de 750 mg, luego 500 mg cada 24 horas	Dosis inicial de 750 mg, luego 250 mg cada 24 horas	Dosis inicial de 750 mg, luego 250 mg cada 24 horas

**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 LEVOFLOXACINA logradas en seres humanos predigan el beneficio clínico. (Ver **Propiedades Farmacocinéticas**).

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

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

Preparación de la Inyección de LEVOFLOXACINA para Administración

VOFLOX I.V. EN FRASCOS AMPOLLA DE DOSIS ÚNICA contiene LEVOFLOXACINA en Agua para Inyectables, USP. VOFLOX I.V. EN BOLSAS PARA INFUSIÓN PREMEZCLADAS es una solución diluida, apirógena, casi isotónica que contiene LEVOFLOXACINA en Dextrosa al 5% (D<sub>5</sub>W). Las soluciones de ácido clorhídrico e hidróxido de sodio pueden agregarse para ajustar el pH.

[La bolsa para infusión se fabrica de un copoliéster termoplástico no plastificado especialmente formulado (CR3). La cantidad de agua que puede penetrar desde el envase en el envoltorio externo no es suficiente para afectar la solución de manera significativa. Las soluciones en contacto con la bolsa para infusión pueden extraer por lixiviación ciertos componentes químicos del envase en cantidades muy pequeñas dentro del período de vencimiento. La adecuación del material del envase ha sido confirmada por pruebas en animales de acuerdo con los ensayos biológicos de la USP para envases plásticos.]

VOFLOX® I.V. EN FRASCOS AMPOLLA DE DOSIS ÚNICA:

*[Handwritten Signature]*  
 DIRECCIÓN DE REGISTRO  
 FARMACÉUTICA M.N. 13.231  
 Directora Técnica

*[Handwritten mark]*

**PROYECTO DE PROSPECTO**

3217

30

**VOFLOX® I.V.** se presenta en frascos ampolla de dosis única conteniendo una solución concentrada de LEVOFLOXACINA con el equivalente a 500 mg (frasco ampolla de 20 ml) de LEVOFLOXACINA en Agua para Inyectables. Los frascos ampolla de 20 ml contienen 25 mg de LEVOFLOXACINA/ ml. ESTOS FRASCOS AMPOLLA DE DOSIS UNICA DE VOFLOX® IV DEBEN SER DILUIDOS ADICIONALMENTE CON UNA SOLUCION ADECUADA ANTES DE LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA. (Ver **Soluciones Intravenosas Compatibles** en esta sección). La concentración de la solución diluida resultante debe ser de 5 mg/ml antes de la administración.

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

Debido a que este producto no contiene conservantes ni agentes bacteriostáticos, debe emplearse una técnica aséptica para la preparación de la solución parenteral final. Debido a que los frascos ampolla son para una sola dosis, cualquier resto de la porción no utilizada en el frasco ampolla debe descartarse. Cuando se emplea para dos dosis de 250 mg del frasco ampolla de 20 ml que contiene 500 mg de LEVOFLOXACINA, el contenido completo del frasco ampolla debe ser retirado usando un procedimiento de una sola extracción y debe prepararse y conservarse una segunda dosis para su posterior uso. (Ver **Estabilidad de VOFLOX® IV Después de la Dilución**).

Dado que sólo se dispone de datos limitados sobre la compatibilidad de la inyección intravenosa de LEVOFLOXACINA con otras sustancias intravenosas, **no** deben ser agregados aditivos ni otras medicaciones a **VOFLOX® IV** en frascos ampolla de dosis única ni aplicados por infusión simultáneamente a través de la misma línea intravenosa. Si la misma línea intravenosa es utilizada para la infusión secuencial de varias drogas diferentes, la línea debe ser lavada antes y después de la infusión de **VOFLOX® IV** con una solución para infusión compatible con **VOFLOX® IV** y con cualquier otra droga administrada por esta línea común.

Preparar la dosis deseada de LEVOFLOXACINA de acuerdo con la siguiente tabla:

Concentración de la dosis deseada	Del frasco ampolla, retirar un volumen de	Volumen diluyente	del	Tiempo de infusión
250 mg	10 ml (Frasco ampolla de 20 ml)	40 ml		60 min
500 mg	20 ml (Frasco ampolla de 20 ml)	80 ml		60 min
750 mg	30 ml (Frasco ampolla de 30 ml)	120 ml		90 min

**BOLSAS PARA INFUSIÓN PREMEZCLADAS DE DOSIS ÚNICA VOFLOX® I.V.:**

**VOFLOX® I.V.** también se presenta en bolsas para infusión que contienen una solución lista para usar de pre-mezcla de LEVOFLOXACINA en D<sub>5</sub>W de dosis única. El volumen de llenado es 100ml. **NO ES NECESARIA LA DILUCION ADICIONAL DE ESTA PREPARACION.** Cada bolsa para infusión PREMEZCLADA ya contiene una solución diluida con el equivalente de 500 mg de LEVOFLOXACINA (5 mg/ml) en Dextrosa 5% (D<sub>5</sub>W).

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 las bolsas para infusión PREMEZCLADAS 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 LEVOFLOXACINA con otras sustancias intravenosas, **no** deben agregarse aditivos u otras medicaciones a **VOFLOX® I.V.** en bolsas 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 **VOFLOX® I.V.** con una solución para infusión compatible con **VOFLOX® I.V.** y con cualquier otra(s) droga(s) administrada(s) por medio de esta línea común.

*LORENA N. DURANTE*  
 Farmacéutica M. I. 13.231  
 Directora Técnica

PROYECTO DE PROSPECTO

3 2 1 7 3

**ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES**

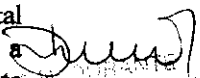
La LEVOFLOXACINA no está indicada para el tratamiento de pacientes menores a los 18 años de edad. Las quinolonas, incluyendo la LEVOFLOXACINA, causan artropatía en animales jóvenes de diversas especies. (Ver **Datos de seguridad preclínica**). La incidencia de trastornos musculoesqueléticos definidos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

Se han informado casos de hipersensibilidad y/o reacciones anafilácticas serias y ocasionalmente fatales en pacientes que recibían terapia con quinolonas, incluyendo LEVOFLOXACINA. 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 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 LEVOFLOXACINA.

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, LEVOFLOXACINA. 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 anomalías 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 LEVOFLOXACINA. 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 LEVOFLOXACINA, la droga debe ser discontinuada, debiéndose instituir medidas adecuadas de inmediato. Al igual que con todas las quinolonas, la LEVOFLOXACINA 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, hipoestésias, disestésias y debilidad en pacientes que reciben quinolonas, incluyendo LEVOFLOXACINA. LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA. 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 LEVOFLOXACINA debe discontinuarse de inmediato si el paciente desarrolla signos y síntomas de hepatitis

  
Farmacéutica M.N. 13.231  
Directora Técnica

**PROYECTO DE PROSPECTO**

Con casi todos los agentes antibacterianos incluyendo LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA, 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 LEVOFLOXACINA. Estos informes por lo 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 LEVOFLOXACINA 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.

LEVOFLOXACINA debería 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 LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA.

Si bien durante los estudios clínicos con LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA, 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

**PROYECTO DE PROSPECTO**

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, 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 *VOFLOX* 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 LEVOFLOXACINA, 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 LEVOFLOXACINA.

**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 **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN.**)

Al igual que con otras quinolonas, la administración concomitante de LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA, 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 LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA.

La administración concomitante de LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA, pueden mejorar los efectos de la warfarina anticoagulante oral o sus derivados. Cuando estos productos se administran

*Durante*  
 LORENA W. DURANTE  
 Farmacéutica M.N: 13.291  
 Directora Técnica



**PROYECTO DE PROSPECTO****3217**

34

concomitadamente, el tiempo de protombina u otras pruebas adecuadas de coagulación deben ser monitoreadas cuidadosamente, en especial en pacientes geriátricos.

LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA, siempre que la dosis de LEVOFLOXACINA sea ajustada adecuadamente tomando como base la función renal del paciente.

La administración concomitante de un antiinflamatorio no esteroide con una quinolona, incluyendo LEVOFLOXACINA, 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 concomitadamente 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 LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA cuando se administra conjuntamente con zidovudina. No se ha estudiado el efecto de la LEVOFLOXACINA en la farmacocinética de la zidovudina.

Algunas quinolonas, incluyendo LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA exhibe una fototoxicidad similar en magnitud a la ofloxacin 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

LORENA M. DURANTE  
Farmacóloga M.N. 13.291  
Directora Técnica

**PROYECTO DE PROSPECTO**

3217

35

administración concomitante de las drogas antiinflamatorias no esteroideas tales como fenbufeno. En perros, la LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA no fue mutagénica en la mutación bacteriana, mutación directa CHO/HGPRT, micronúcleos, síntesis de ADN (in vivo) no programada, letal dominante, y los ensayos de intercambios de cromátidas hermanas in vivo (SCE). Esto fue positivo en los ensayos SCE y en la aberración cromosómica in vitro.

**Toxicidad de Reproducción**

La LEVOFLOXACINA 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 LEVOFLOXACINA 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. VOFLOX debe ser utilizado durante el embarazo sólo si el beneficio 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 LEVOFLOXACINA, debe decidirse si discontinuar la 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.

**REACCIONES ADVERSAS**

Se ha utilizado la siguiente escala de frecuencia:

Muy común	Más del 10%
Común	1 al 10%
No común	0,1 al 1%
Rara	0,01 al 0,1%
Muy rara, casos aislados	Menos del 0,01%

**REACCIONES ALÉRGICAS**

No comunes: prurito, rash.

Raras: urticaria, broncospasmo/disnea.

Muy raras: angioedema, hipotensión, shock de tipo anafiláctico, fotosensibilización.

Casos aislados: erupciones bullosas graves, como síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y eritema exudativo multiforme.

**GASTROINTESTINAL, METABOLISMO:**

Comunes: náuseas, diarrea.

*[Handwritten Signature]*  
 LUCÍA R. DURANTE  
 Farmacóloga M.N. 10.291  
 Directora Técnica

*[Handwritten Signature]*

**PROYECTO DE PROSPECTO**

No comunes: anorexia, vómitos, dolor abdominal, dispepsia.

Raras: diarrea sanguinolenta que, en casos muy raros, puede ser indicativa de enterocolitis, incluida colitis pseudomembranosa.

Muy raras: hipoglucemia, particularmente en pacientes diabéticos.

**NEUROLÓGICAS:**

No comunes: cefalea, mareos/vértigo, somnolencia, insomnio.

Raras: parestesias, temblor, ansiedad, agitación, confusión, convulsiones.

Muy raras: hipoestusias, trastornos visuales y auditivos, trastornos del gusto y del olfato, alucinaciones.

**CARDIOVASCULAR:**

Raras: taquicardia, hipotensión.

Muy raras: shock de tipo anafiláctico.

**MUSCULOESQUELÉTICOS:**

Raras: artralgias, mialgias, trastornos tendinosos incluida tendinitis (por ej., tendón de Aquiles).

Muy raras: ruptura tendinosa (por ej., del tendón de Aquiles); al igual que con otras fluoroquinolonas, esta reacción adversa puede producirse dentro de las 48 hs. del comienzo del tratamiento y puede ser bilateral; debilidad muscular, que puede ser especialmente importante en pacientes con miastenia gravis Casos aislados: rabdomiolisis.

**HÍGADO, RIÑÓN:**

Comunes: elevación de enzimas hepáticas (por ej., ALT/AST).

No comunes: aumento de la bilirrubina, elevación de creatinina sérica.

Muy raras: reacciones hepáticas, como hepatitis; insuficiencia renal aguda (por ej., debido a nefritis intersticial).

**SANGRE:**

No comunes: eosinofilia, leucopenia.

Raras: neutropenia, trombocitopenia.

Muy raras: agranulocitosis.

Casos aislados: anemia hemolítica, pancitopenia.

**OTROS:**

No comunes: astenia, infección fúngica y proliferación de otros gérmenes resistentes.

Muy raras: neumonitis alérgica, fiebre.

Otras reacciones adversas que han sido asociadas con la administración de fluoroquinolonas incluyen:

Reacciones psicóticas, como estados de confusión aguda y cambios de ánimo depresivo (Estas reacciones pueden producirse incluso tras la primera dosis), síntomas extrapiramidales y otros trastornos de la coordinación muscular, vasculitis por hipersensibilidad, ataques de porfiria en pacientes con porfiria.

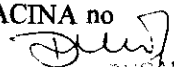
**EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIAS**

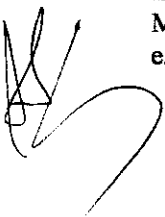
Pueden presentarse efectos neurológicos tales como mareos y desvanecimientos. Por lo tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan a la LEVOFLOXACINA antes de manejar un automóvil o maquinaria o de realizar actividades que requieran alerta y coordinación mental.

**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.

  
 COORDINADORA DURANTE  
 Farmacología M.N. 13.291  
 Directora Técnica



**PROYECTO DE PROSPECTO**

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:  
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247  
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777  
Oportativamente otros Centros de Intoxicaciones

**PRESENTACIONES:**

Comprimidos: Cajas conteniendo 5, 7, 10, 14, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de Uso Hospitalario Exclusivo.  
Solución Inyectable 25mg/ml: Cajas conteniendo 1 Frasco ampolla por 20 ml.  
Solución Inyectable 5 mg/ml: Cajas conteniendo 1 Frasco ampolla por 100 ml.

**CONSERVACIÓN:** Proteger de la luz. Conservar a temperatura igual o inferior a 25°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° .....

**LABORATORIOS ASPEN SA**

Remedios 3439/43 (C1407HJC), CABA. Rep. Argentina.

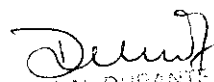
Dirección Técnica: Farmacéutica Lorena Durante

Elaborado en : Virgilio 844/56, CABA, Rep. Argentina. (Comprimidos recubiertos)

Chivilcoy N° 304 y Bogotá 3.921/25, CABA, Rep. Argentina. (Sol. Inyectable)

Última revisión: (va mes y fecha de la disposición de aprobación de este prospecto).



  
LORENA H. DURANTE  
Farmacéutica M.N. 13.291  
Directora Técnica