



"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° 3400

BUENOS AIRES, 12 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003346-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MISSILE / LEVOFLOXACINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500mg y 750mg - SOLUCION PARA INFUSION INTRAVENOSA 5mg/ml; aprobada por Certificado N° 55.026.

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.

5
A



"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° 3400

Que a fojas 270 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 MISSILE / LEVOFLOXACINA, aprobada por Certificado N° 55.026 y Disposición N° 2797/09, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., cuyos textos constan de fojas 18 a 43, 44 a 69 y 70 a 95.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2797/09 los prospectos autorizados por las fojas 18 a 43, 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

5.
AS



"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° 3400

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.026 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° 1-0047-0000-003346-11-1

DISPOSICION N° 3400

js

Dr. OTTO-A. ORSINGER
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°.....**3400**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.026 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MISSILE / LEVOFLOXACINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500mg y 750mg – SOLUCION PARA INFUSION INTRAVENOSA 5mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2797/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-017150-08-9.-

5

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|------------------|-----------------------------------|--|
| Prospectos. | Anexo de Disposición N° 2797/09.- | Prospectos de fs. 18 a 43, 44 a 69 y 70 a 95, corresponde desglosar de fs. 18 a 43.- |

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.

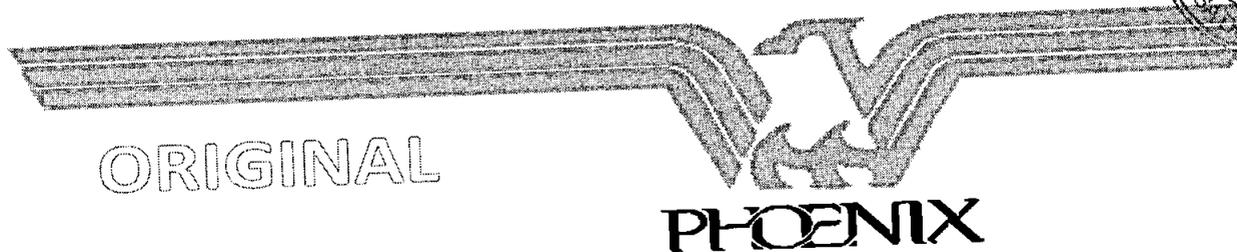
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.026 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... 12 MAY 2011....., del mes de.....de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-003346-11-1

DISPOSICIÓN Nº 3400

js

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



ORIGINAL

PHOENIX

PROYECTO DE PROSPECTO

MISILE
LEVOFLOXACINA HEMIHDRATO
 Comprimidos recubiertos
 Solución para infusión intravenosa

Industria Argentina
 Venta bajo receta archivada

Fórmula

Cada comprimido recubierto de MISILE 500 mg contiene: Levofloxacina hemihidrato 512,46 mg (equivalente a 500 mg de levofloxacina base).

Excipientes: Polivinilpirrolidona K 30 30,00 mg; celulosa microcristalina 33,54 mg; crospovidona 15,00 mg; estearato de magnesio 9,00 mg; polietilenglicol 6000 1,92 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 19,20 mg; dióxido de titanio 2,84 mg; óxido de hierro rojo 0,04 mg.

Cada comprimido recubierto de MISILE 750 mg contiene: Levofloxacina hemihidrato 768,60 mg (equivalente a a 750 mg de levofloxacina base)

Excipientes: Polivinilpirrolidona K 30 50,00 mg; celulosa microcristalina 116,40 mg; crospovidona 50,00 mg; estearato de magnesio 15,00 mg; polietilenglicol 6000 2,40 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 24,00 mg; dióxido de titanio 3,50 mg; óxido de hierro rojo 0,10 mg;

Cada 100 ml de MISILE solución para infusión intravenosa 5 mg/ml contiene: Levofloxacina hemihidrato 512,46 mg (equivalente a 500 mg de Levofloxacina base).

Excipientes: ácido clorhídrico 0,1 N 14,18 ml; cloruro de sodio 840,00 mg, hidróxido de sodio 0,5 N c.s.p. pH 3,8 - 5,8; agua para inyectables c.s.p. 100 ml.

Acción terapéutica

Antibiótico del grupo de las fluoroquinolonas.
 Código ATC: J01MA12.

Indicaciones

Para reducir el desarrollo de resistencia a la droga por parte de las bacterias y mantener la efectividad de levofloxacina y otros antibióticos, levofloxacina debe ser usada solo para tratar o prevenir infecciones que se ha demostrado o se sospeche fuertemente que es causada por bacterias susceptibles. Cuando la información de cultivo y susceptibilidad estén disponibles, deben ser considerados para la elección del tratamiento antimicrobiano o para modificar el actual. En ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patrones de sensibilidad pueden contribuir a la selección del tratamiento empírico.

Levofloxacina está indicado para el tratamiento de adultos (≥ 18 años de edad) con infecciones leves, moderadas y severas causadas por cepas susceptibles de los microorganismos designados en las condiciones mencionadas en la presente sección.

Levofloxacina para infusión intravenosa esta indicado cuando la administración intravenosa ofrece una ventajosa vía de administración para el paciente (por ejemplo: el paciente no puede tolerar la vía oral).

Laboratorios Phoenix S.A.I.G.F.
 María Victoria Larraque
 Co-Directora Técnica / M.P. 15571
 APODERADA



ORIGINAL

PHOENIX

Cultivo y antibiograma

Antes de iniciar el tratamiento deben ser llevados a cabo cultivos apropiados y test de susceptibilidad para aislar e identificar los organismos causantes de la infección y para determinar su susceptibilidad a la levofloxacin. El tratamiento con levofloxacin debe ser iniciado antes de conocer los resultados de dichos tests; una vez que los resultados son conocidos debe seleccionarse el tratamiento adecuado.

Como con otras drogas de esta clase, algunas cepas de *Pseudomona aeruginosa* pueden desarrollar resistencia rápidamente durante el tratamiento con levofloxacin. Durante el tratamiento con levofloxacin deben realizarse periódicamente cultivo y antibiograma adecuados; éstos proveerán la información sobre la continuidad de la susceptibilidad de los patógenos al agente antimicrobiano y también la posible emergencia de resistencia bacteriana.

Neumonía intrahospitalaria

Levofloxacin está indicado para tratar la neumonía intrahospitalaria ocasionada por los siguientes gérmenes: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, *Pseudomona aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*. En todos los casos se deberá implementar la terapia adyuvante requerida por el cuadro clínico. Cuando se suponga o se haya confirmado que *P. aeruginosa* es el patógeno involucrado, se recomienda implementar una terapia combinada con un antibiótico del grupo de los β -lactámicos eficaces contra *Pseudomona*.

Neumonía adquirida en la comunidad: régimen de 7-14 días de tratamiento

Levofloxacin está indicado para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad ocasionada por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo las cepas multiresistentes [MDRSP]: penicilina CIM ≥ 2 mcg/ml-, cefalosporinas de 2° generación, macrólidos, tetraciclinas y trimetoprima/sulfametoxazol), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* o *Mycoplasma pneumoniae*.

MDRSP aislado son cepas resistentes a dos o más de los siguientes antibacterianos: la penicilina (CIM ≥ 2 mcg / ml), cefalosporinas de segunda generación, por ejemplo, cefuroxima, macrólidos, tetraciclinas y trimetoprima / sulfametoxazol.

Neumonía adquirida en la comunidad: régimen de 5 días de tratamiento

Levofloxacin está indicado para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad debido a *Streptococcus pneumoniae* (excluyendo cepas resistentes a múltiples drogas [MDRSP]), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* o *Clamydophila pneumoniae*.

Sinusitis bacteriana aguda régimen de 5 días y 10-14 días de tratamiento

Levofloxacin está indicado para el tratamiento de la sinusitis bacteriana aguda ocasionada por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Moraxella Catarrhalis*.

Exacerbación aguda de Bronquitis Crónica

Levofloxacin está indicado para el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónicas relacionadas con la infección por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* o *Moraxella catarrhalis*.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.E.
 María Victoria Carrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA

ORIGINAL

PHOENIX

Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos

Levofloxacin está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos ocasionadas por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes* o *Proteus mirabilis*.

Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos

Levofloxacin está indicado para el tratamiento de infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos (leves a moderadas) incluyendo abscesos, celulitis, forúnculos, impétigo, pioderma, infecciones de heridas ocasionadas por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina o *Streptococcus pyogenes*.

Prostatitis bacteriana crónica

Levofloxacin está indicado para el tratamiento de la prostatitis bacteriana crónica ocasionada por *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* o *Staphylococcus epidermidis* sensible a meticilina.

Infección del tracto urinario complicada régimen de 5 días de tratamiento

Levofloxacin está indicado para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario complicadas debidas a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*.

Infección del tracto urinario complicada régimen de 10 días de tratamiento

Levofloxacin está indicado para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario complicadas debidas a *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* o *Pseudomonas aeruginosa*.

Pielonefritis aguda régimen de 5 o 10 días de tratamiento

Levofloxacin está indicado para el tratamiento de las pielonefritis agudas ocasionadas por *Escherichia coli*, ya sea que curse con o sin bacteriemia.
Infección del tracto urinario no complicada: levofloxacin está indicada en el tratamiento de infecciones del tracto urinario no complicadas (leve a moderada) debida a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, o *Staphylococcus saprophyticus*.

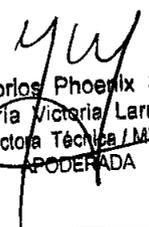
Infecciones del tracto urinario no complicadas

Levofloxacin está indicada en el tratamiento de infecciones del tracto urinario (leves a moderadas) debidas a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, o *Staphylococcus saprophyticus*.

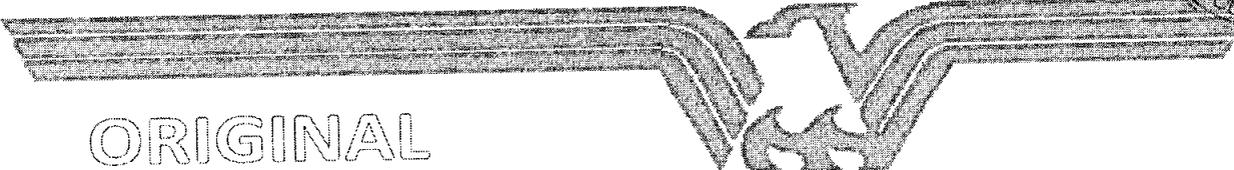
Inhalación de Antrax (Post-exposición)

Levofloxacin está indicado para la post-exposición de ántrax inhalado para reducir la incidencia o progresión de la enfermedad, que le sigue a la exposición aerolizada de *Bacillus anthracis*. La efectividad de levofloxacin esta basada en las concentraciones plasmáticas alcanzadas en humanos, un criterio de valoración subrogado a una probabilidad razonable de predecir el beneficio clínico.

Levofloxacin no ha sido testeado en humanos para la prevención post-exposición de ántrax inhalatorio. La seguridad de levofloxacin en adultos para terapias que duren más de 28 días y en pacientes pediátricos más de 14 días no ha sido estudiada. Solo debe usarse un tratamiento prolongado con levofloxacin cuando el beneficio supera el riesgo.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA

ORIGINAL



PHOENIX
Propiedades farmacológicas**Acción farmacológica****Mecanismo de acción**

Levofloxacin es el L-isómero del racémico ofloxacin. La actividad antibacteriana de ofloxacin reside primariamente en el L-isómero. El mecanismo de acción de levofloxacin y otras fluoroquinolonas antimicrobianas incluye la inhibición de la topoisomerasa IV y de la ADN girasa (ambas de las cuales son topoisomerasas tipo II), enzimas requeridas para la replicación de ADN, transcripción, reparación y recombinación.

Resistencia a la droga

La resistencia de la fluoroquinolona puede originarse a través de mutaciones en regiones definidas del ADN girasa o topoisomerasa IV, con el término Regiones Determinantes de Resistencia a las Quinolonas [QRDRs por sus siglas en inglés, correspondientes a Determining Regions] o a través de eflujos alterados.

Las fluoroquinolonas, incluyendo la levofloxacin difieren en estructura química y modo de acción de los antibióticos aminoglucósidos, macrólidos, β -lactámicos, incluyendo penicilinas. Las fluoroquinolonas pueden, en consecuencia, ser activas contra la bacteria resistente a dichos antibacterianos.

La resistencia a la levofloxacin debido a una mutación espontánea *in vitro* ocurre raramente (rango: 10^{-9} a 10^{-10}). Si bien se ha observado resistencia cruzada entre la levofloxacin y algunas otras fluoroquinolonas, algunos microorganismos resistentes a otras fluoroquinolonas pueden ser susceptibles a la levofloxacin.

Actividad *in vitro* e *in vivo*

Levofloxacin tiene una actividad *in vitro* contra una amplia gama de microorganismos Gram-negativos y Gram-positivos.

Levofloxacin es frecuentemente bactericida a concentraciones iguales o ligeramente mayores que las concentraciones inhibitorias.

Levofloxacin ha mostrado ser activa contra muchas cepas de los siguientes microorganismos tanto *in vitro* como en infecciones clínicas que ya se describieron.

Microorganismos aerobios Gram-positivos:

Enterococcus faecalis (algunas cepas pueden poseer una susceptibilidad moderada).

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus aureus sensible a meticilina.

Staphylococcus saprophyticus.

Streptococcus pneumoniae (inclusive cepas resistentes a penicilina - CIM \geq 2 mcg/ml para penicilina-).

Streptococcus pyogenes

Microorganismos aerobios Gram-negativos

Enterobacter cloacae.

Escherichia coli.

Haemophilus influenzae.

Haemophilus parainfluenzae.

Klebsiella pneumoniae.

Legionella pneumophila.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

María Victoria Larrague

Co-Directora Técnica / MP. 15571

APODERADA

ORIGINAL

PHOENIX
*Moraxella catarrhalis.**Proteus mirabilis.**Pseudomona aeruginosa* (algunas cepas pueden desarrollar resistencia rápidamente).*Serratia marcescens*

Otros microorganismos

*Chlamydomphila pneumoniae**Mycoplasma pneumoniae*Levofloxacin ha mostrado ser activa contra *Bacillus anthracis in vitro* y se usa como marcador indirecto al modelo en monos rhesus para la post-exposición al ántrax.La siguiente información *in vitro* está disponible pero su significado clínico se desconoce.Levofloxacin exhibe *in vitro* una concentración inhibitoria mínima (CIM) de 2 mcg/ml o menos contra la mayoría ($\geq 90\%$) de las cepas de los siguientes microorganismos; sin embargo, la seguridad y la eficacia de levofloxacin en el tratamiento de infecciones clínicas debido a estos microorganismos no ha sido establecida en estudios clínicos adecuados y bien controlados.Microorganismos Gram-positivos*Staphylococcus haemolyticus**Streptococcus* β -hemolítico (grupo C/F)*Streptococcus* β -hemolítico (grupo G)*Streptococcus agalactiae**Streptococcus millieri**Streptococcus grupo viridans*Microorganismos Gram-negativos*Acinetobacter baumannii**Acinetobacter lwoffii**Bordetella pertussis**Citrobacter koseri**Citrobacter freundii**Enterobacter aerogenes**Enterobacter sakazakii**Klebsiella oxytoca**Morganella morganii**Pantoea agglomerans**Proteus vulgaris**Providencia rettgeri**Providencia stuartii**Pseudomonas fluorescens*Microorganismos anaerobios Gram-positivos*Clostridium perfringens***Test de susceptibilidad**

Deben ser llevados a cabo tests de susceptibilidad para levofloxacin, ya que es el predictor óptimo de actividad.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Maria Victoria Larregue
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA

ORIGINAL

PHOENIX

Técnicas de dilución

Métodos cuantitativos son usados para determinar la concentración inhibitoria mínima (CIM) antimicrobiana. Los valores de CIM proveen estimados de susceptibilidad de la bacteria al componente antimicrobiano. Los valores de CIM deben ser determinados usando procedimientos estandarizados. Los procedimientos estandarizados son basados en un método dilucional (caldo o agar) o un equivalente con concentraciones de inóculo estandarizadas y concentraciones estandarizadas de polvo de levofloxacina. El valor de CIM debe ser interpretado de acuerdo al criterio de la siguiente tabla.

Técnicas de difusión

Métodos cuantitativos que requieren medición de los diámetros también proveen estimados reproducibles de la susceptibilidad de la bacteria a los componentes antimicrobianos. Los procedimientos estándares requieren el uso de concentraciones de inóculo estandarizadas. Este procedimiento usa discos de papel impregnados con 5 mcg de levofloxacina para testear la susceptibilidad de microorganismos a la levofloxacina. Los reportes de laboratorios que provean los resultados de un disco estándar de susceptibilidad con 5 mcg de levofloxacina deben ser interpretados de acuerdo a los criterios de la siguiente tabla. La interpretación incluye la correlación del diámetro obtenido en el disco del test con la CIM de levofloxacina.

Interpretación de los criterios de susceptibilidad para levofloxacina

| Patogeno | Concentración mínima inhibitoria (mcg/ml) | | | Difusión en el disco (diámetro en mm) | | |
|--|---|------|-------|---------------------------------------|---------|--------|
| | S | I | R | S | I | R |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | ≤ 2 | 4 | ≥ 8 | ≥ 17 | 14-16 | ≤ 13 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | ≤ 2 | 4 | ≥ 8 | ≥ 17 | 14-16 | ≤ 13 |
| <i>Staphylococcus</i> sensibles a meticilina | ≤ 2 | 4 | ≥ 8 | ≥ 17 | 14-16 | ≤ 13 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | ≤ 2 | 4 | ≥ 8 | ≥ 17 | 14-16 | ≤ 13 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | ≤ 2 * | -- † | -- † | ≥ 17 ‡ | -- † | -- † |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i> | ≤ 2 * | -- † | -- † | ≥ 17 ‡ | -- † | -- † |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ≤ 2 § | 4 § | ≥ 8 § | ≥ 17 ¶ | 14-16 ¶ | ≤ 13 ¶ |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | ≤ 2 | 4 | ≥ 8 | ≥ 17 | 14-16 | ≤ 13 |

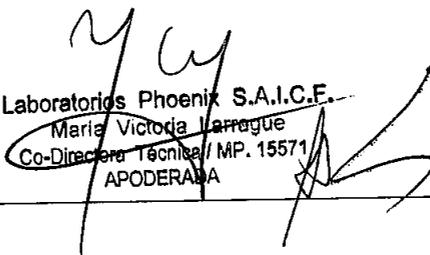
S= susceptible I=intermedio R=resistente

* Estos estándares interpretativos son aplicables sólo para los tests de susceptibilidad en microdilución de caldo con *Haemophilus influenzae* y *Haemophilus parainfluenzae* usando test para haemophilus medio.

† La actual ausencia de datos de cepas resistentes se opone a definir cualquier otra categoría aparte de "Susceptibles". Los resultados de cepas cuyo CIM/zona de diámetro resulta sugestivo de "no susceptible" debe remitirse la muestra a laboratorio de referencia para continuar con el testeo.

‡ Estos estándares interpretativos son aplicables sólo para los tests de difusión en disco con *Haemophilus influenzae* y *Haemophilus parainfluenzae* usando test para haemophilus medio.

§ Estos estándares interpretativos son aplicables solo para los tests de susceptibilidad en microdilución de caldo usando caldo de Mueller-Hinton ajustado con cationes con 2-5% de sangre de caballo hemolizada.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Maria Victoria Larregue
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA

ORIGINAL

PHOENIX

¶ Esta zona de diámetros estándar para *Streptococcus spp.* Incluyendo *S. pneumoniae* aplica sólo a tests llevados a cabo en agar Mueller-Hinton suplementado con 5% de sangre de oveja e incubado en CO₂ al 5%.

Un reporte de "susceptible" indica que el patógeno es probablemente inhibido si el componente antimicrobiano alcanza en la sangre la concentración usualmente alcanzada. Un resultado de "intermedio" indica que el resultado debe considerarse equívoco, y, si el microorganismo no es totalmente susceptible a una droga alternativa, clínicamente viable, el test debería repetirse. Esta categoría implica posible uso clínico en sitios corporales donde la droga se concentra fisiológicamente o en situaciones donde una dosis alta de droga pueda usarse. Esta categoría también provee una zona buffer que evita que pequeños factores técnicos no controlados causen discrepancias importantes en la interpretación. Un resultado de "resistencia" indica que el patógeno no es probablemente inhibido por el componente antimicrobiano por mas que alcance en sangre la concentración deseada; otra terapia debe ser seleccionada.

Control de calidad

Los tests estandarizados de susceptibilidad requieren el uso de microorganismos de control de laboratorio para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio. Para la técnica de dilución, el polvo de levofloxacina estándar debe proporcionar los valores de CIM indicados en la siguiente tabla.

Para la técnica de difusión, el disco de 5 mcg de levofloxacina debe proporcionar los diámetros de zona indicados en la siguiente tabla.

Control de calidad para test de susceptibilidad

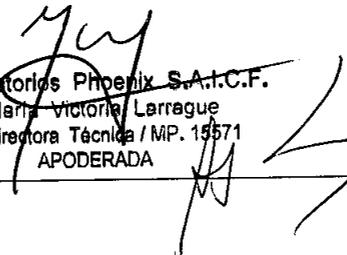
| Microorganismo | Numero de control de calidad del microorganismo | CIM (mcg/ml) | Disco de difusión (diámetro de zona en mm) |
|---------------------------------|---|---------------|--|
| <i>Enterococcus faecalis</i> | ATCC 29212 | 0,25 - 2 | No aplica |
| <i>Escherichia coli</i> | ATCC 25922 | 0,008 - 0,06 | 29 - 37 |
| <i>Escherichia coli</i> | ATCC 35218 | 0,015 - 0,06 | No aplica |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | ATCC 49247 | 0,008 - 0,03* | 32 - 40† |
| <i>Pseudomona aeruginosa</i> | ATCC 27853 | 0,5 - 4 | 19 - 26 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | ATCC 29213 | 0,06 - 0,5 | No aplica |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | ATCC 25923 | No aplica | 25 - 30 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ATCC 49619 | 0,5 - 2‡ | 20 - 25§ |

* Este rango de control de calidad es sólo aplicable a *H. influenzae* ATCC49247 testado por el procedimiento de microdilución en caldo usando test Haemophilus medio (HTM por sus siglas en inglés).

† Este rango de control de calidad es sólo aplicable a *H. influenzae* ATCC49247 testado por el procedimiento de difusión por disco usando test Haemophilus medio (HTM por sus siglas en inglés).

‡ Este rango de control de calidad es sólo aplicable a *S. pneumoniae* ATCC49619 testado por el procedimiento de microdilución en caldo usando caldo de Mueller-Hinton ajustado con cationes con 2-5% de sangre de caballo hemolizada.

§ Este rango de control de calidad es sólo aplicable a *S. pneumoniae* ATCC49619 testado por procedimientos de difusión por disco usando agar Mueller-Hinton suplementado con 5% de sangre de oveja e incubado en CO₂ al 5%.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larregue
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA

ORIGINAL

PHOENIX
Farmacocinética**Absorción:**

Levofloxacin es rápida y completamente absorbido luego de la administración oral. El pico plasmático de concentración se alcanza usualmente una o dos horas luego de la administración de la dosis oral. La biodisponibilidad absoluta de levofloxacin de 500 mg y 750 mg es aproximadamente del 99%, demostrando una absorción completa de levofloxacin. Luego de una única dosis intravenosa de levofloxacin en voluntarios sanos, el pico plasmático de concentración \pm DS alcanzado fue $6,2 \pm 1,0$ mcg/ml luego de 500 mg de dosis pasados en 60 minutos y $11,5 \pm 4,0$ mcg/ml luego de 750 mg durante 90 minutos.

La farmacocinética de levofloxacin es lineal y predecible luego de regímenes de dosis única o múltiple, oral o intravenosa. El estado de equilibrio se alcanza dentro de las 48 horas luego de un régimen de dosis de 500 mg o 750 mg una vez por día. El pico de concentración plasmática medio \pm DS alcanzado luego de un régimen de múltiples dosis diarias fue aproximadamente $5,7 \pm 1,4$ y $0,5 \pm 0,2$ mcg/ml luego de dosis de 500 mg y $8,6 \pm 1,9$ y $1,1 \pm 0,4$ mcg/ml luego de dosis de 750 mg, respectivamente. El pico de concentración plasmática medio \pm DS alcanzado luego de un régimen de múltiples dosis diarias intravenosas fue aproximadamente $6,4 \pm 0,8$ mcg/ml luego de dosis de 500 mg, y $12,1 \pm 4,1$ y $1,3 \pm 0,71$ mcg/ml luego de dosis de 750 mg, respectivamente. La administración oral de dosis de 500 mg de levofloxacin con alimentos prolonga el tiempo de aparición del pico de concentración plasmática aproximadamente una hora y disminuye el pico de concentración un 14%. Por lo tanto, levofloxacin puede ser administrada sin tomar en cuenta la ingesta de alimentos.

El perfil de concentración plasmática de levofloxacin luego de la administración intravenosa es similar y comparable al ABC (área bajo la curva) de los comprimidos cuando iguales dosis son administradas. Por lo tanto, las rutas de administración oral e intravenosa son consideradas intercambiables.

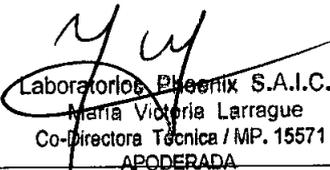
Distribución:

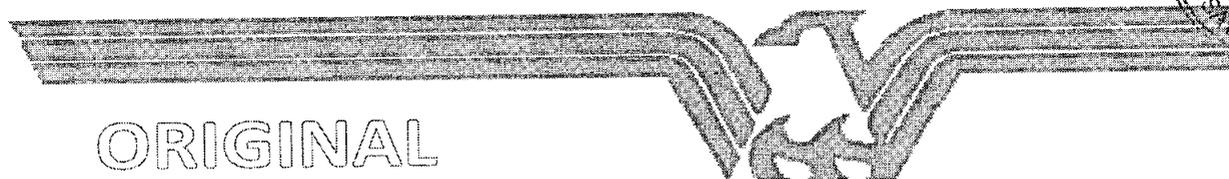
El volumen medio de distribución de levofloxacin generalmente oscila entre 74 a 112 l luego de una única dosis y dosis múltiples de 500 mg o 750 mg, indicando distribución generalizada en los tejidos del cuerpo. Levofloxacin alcanza el pico de concentración en tejidos de la piel y en líquidos de ampollas en sujetos sanos aproximadamente 3 horas luego de la administración oral. La relación entre la biopsia de piel y el ABC plasmático es aproximadamente 2 y la relación fluido de la ampolla y el ABC plasmático es aproximadamente 1 luego de múltiples dosis diarias de 750 mg y 500 mg administradas oralmente, respectivamente, a sujetos sanos. Levofloxacin tiene buena penetrancia en tejido pulmonar. Las concentraciones en tejido pulmonar fueron generalmente 2 a 5 veces mayores que las concentraciones plasmáticas y oscilan de aproximadamente 2,4 a 11,3 mcg/g durante un periodo de 24 horas luego de la administración de una dosis única oral de 500 mg.

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

Metabolismo:

Levofloxacin es estable estereoquímicamente en plasma y orina, y no invierte metabólicamente a su enantiómero D-ofloxacin. Levofloxacin tiene metabolismo limitado en humanos y se excreta primariamente sin cambios en orina. Luego de la administración oral, aproximadamente el 87% de la dosis administrada fue recuperada en orina sin cambios en las siguientes 48 horas, mientras que


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



ORIGINAL

PHOENIX

menos del 4% de la dosis fue recuperada en heces en las siguientes 72 horas. Menos del 5% de la dosis administrada fue recuperada en la orina como desmetil y n-oxido metabolitos, los únicos metabolitos identificados en humanos. Estos metabolitos tienen poca actividad farmacológica relevante.

Eliminación:

Levofloxacin es excretada sin cambios en orina. La vida media de eliminación de levofloxacin oscila de aproximadamente 6 a 8 horas luego de una dosis única o múltiples dosis administradas oral o intravenosa. El clearance corporal total aparente y el clearance renal oscilan aproximadamente entre 144 a 226 ml/min y 96 a 142ml/min, respectivamente. La depuración renal por encima de la filtración glomerular sugiere que existe secreción tubular de levofloxacin, además de su filtración glomerular. La administración concomitante de cimetidina o probenecid resulta aproximadamente en la reducción del 24% y 35% en el clearance renal, respectivamente, indicando que la secreción de levofloxacin ocurre en el túbulo renal proximal. No se encontraron cristales de levofloxacin en ninguna de las muestras de orina de pacientes recibiendo levofloxacin.

Características en grupos especiales de pacientes:

Uso en geriatría

No hay diferencias significativas en la farmacocinética de la levofloxacin entre sujetos jóvenes y ancianos cuando las diferencias en el clearance de creatinina son consideradas. Luego de una dosis oral de 500 mg de levofloxacin administrada a personas mayores saludables (66 – 80 años de edad) la vida media de eliminación de la levofloxacin fue aproximadamente de 7,6 horas, comparado con aproximadamente 6 horas en adultos jóvenes. La diferencia fue atribuible a la variación en la función renal entre los sujetos y no se cree que sea clínicamente significativo. La absorción de la droga no parece ser afectada por la edad. No es necesario un ajuste en la dosis basado solamente en la edad.

Uso en pediatría

La farmacocinética de levofloxacin luego una dosis única de 7 mg/kg intravenosa fue investigada en pacientes pediátricos de 6 meses de edad a 16 años. Los pacientes pediátricos eliminaron la levofloxacin más rápido que en adultos, resultando en una menor exposición plasmática que en adultos. Subsecuentemente, los análisis farmacocinéticos predicen que un régimen de dosis de 8mg/kg cada 12 horas (no exceder 250mg por dosis) para pacientes pediátricos de 6 meses a 17 años de edad podría alcanzar un estado de equilibrio comparable al de los adultos luego de administrárseles una dosis de levofloxacin 500mg una vez cada 24 horas.

Género

No hay diferencias significativas en la farmacocinética de levofloxacin entre hombres y mujeres cuando se toma en cuenta el clearance de creatinina. Luego de la administración de una dosis de 500 mg de levofloxacin a sujetos masculinos sanos, la vida media de eliminación fue de 7,5 horas, comparado con aproximadamente 6,1 horas en sujetos femeninos. Esta diferencia fue atribuible a la variación en la función renal entre los sujetos hombres y mujeres y no se cree que sea clínicamente significativo. La absorción de la droga no está afectada por el género de los sujetos. El ajuste de dosis basado en el género no es necesario.

Raza

El efecto de la raza en la farmacocinética de levofloxacin fue examinado a través de un análisis de covariables llevado a cabo en 72 sujetos: 48 blancos y 24 no blancos. El clearance total corporal y el volumen aparente de distribución no se vieron afectados por la raza de los sujetos.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larroque
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA

ORIGINAL

PHOENIX

Insuficiencia renal

El clearance de levofloxacin esta sustancialmente reducido y la vida media de eliminaci3n esta sustancialmente prolongada en pacientes adultos con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 50 ml/min), requiriendo un ajuste en la dosis en dichos pacientes para evitar la acumulaci3n. Ni la hemodi3lisis, ni la di3lisis peritoneal continua ambulatoria es efectiva en remover levofloxacin del cuerpo, esto indica que no se requiere dosis suplementarias luego de dichos procedimientos.

Insuficiencia hep3tica

No han sido llevados a cabo estudios farmacocin3ticos en pacientes con insuficiencia hep3tica. Debido al limitado metabolismo que sufre levofloxacin en el humano, la farmacocin3tica de la misma no se espera estar afectada por la insuficiencia hep3tica.

Infecci3n bacteriana

La farmacocin3tica de levofloxacin en pacientes con infecciones bacterianas serias adquiridas en la comunidad es comparable a aquella en sujetos sanos.

Posolog3a y modo de administraci3n**Dosis en pacientes adultos con funci3n renal normal**

La dosis usual de MISILE es 250 mg, 500 mg o 750 mg administrada oralmente cada 24 horas, seg3n sea indicado por la infecci3n y descrito en la siguiente tabla.

La dosis usual de MISILE para infusi3n intravenosa es 250 mg o 500 mg administrada por infusi3n lenta durante 60 minutos cada 24 horas o 750 mg administrada por infusi3n lenta durante 90 minutos cada 24 horas, seg3n sea indicado por la infecci3n y descrito en la siguiente tabla.

Estas recomendaciones alcanzan a los pacientes con un clearance de creatinina \geq 50ml/min. Para los pacientes con un clearance de creatinina < 50ml/min, se requiere un ajuste en la dosis.

| Tipo de infecci3n* | Dosis cada 24 horas | Duraci3n (d3as) † |
|---|--------------------------|-------------------|
| Neumon3a intrahospitalaria | 750 mg | 7-14 |
| Neumon3a adquirida en la comunidad ‡ | 500 mg | 7-14 |
| Neumon3a adquirida en la comunidad § | 750 mg | 5 |
| Sinusitis bacteriana aguda | 750 mg | 5 |
| | 500 mg | 10-14 |
| exacerbaci3n bacteriana aguda de la bronquitis cr3nica | 500 mg | 7 |
| Infecciones complicadas de la piel y anexos | 750 mg | 7-14 |
| Infecciones no complicadas de la piel y anexos | 500 mg | 7-10 |
| Prostatitis bacteriana cr3nica | 500 mg | 28 |
| Infecci3n del tracto urinario complicada o pielonefritis aguda ¶ | 750 mg | 5 |
| Infecci3n del tracto urinario complicada o pielonefritis aguda# | 250 mg | 10 |
| Infecciones del tracto urinario no complicada | 250 mg | 3 |
| Post exposici3n a 3ntrax inhalatorio | | |
| Adultos y pacientes pedi3tricos > 50 kg y \geq 6 meses de edad ^{p,3} | 500 mg | 60 ³ |
| Pacientes pedi3tricos < 50kg y \geq 6 meses de edad ^{p,3} | (ver la siguiente tabla) | 60 ³ |

* Seg3n los pat3genos designados

Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.
 Maria Victoria Carrague
 Co-Directora T3cnica MP 15571
 APODERADA

ORIGINAL

PHOENIX

† Tratamiento secuencial (intravenoso a oral) puede ser instituido a discreción del medico tratante.

‡ Debido a *Staphylococcus aureus* meticilino sensible, *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo cepas resistentes a multiples drogas), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Clamidia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, o *Mycoplasma pneumoniae*.

§ Debido a *Streptococcus pneumoniae* (excluyendo cepas resistentes a múltiples drogas), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* o *Clamidia pneumoniae*.

Este régimen esta indicado en infecciones del tracto urinario complicado debido a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y pielonefritis aguda debido a *E. coli*, incluyendo casos con bacteriemia concomitante.

Este régimen esta indicado para infecciones del tracto urinario debido a *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*; y para pielonefritis aguda debido a *E. coli*.

¶ La administración de la droga debe comenzar tan pronto como sea posible luego de sospechar o confirmar la exposición inhalatoria a *B. anthracis*. Esta indicación esta basada en un punto final subrogado. Por las concentraciones plasmáticas de MISILE alcanzadas en humanos es probable predecir un beneficio clínico.

§ La seguridad de MISILE en adultos más allá de 28 días de tratamiento o en pacientes pediátricos por una duración mayor a 14 días no fue estudiada. Un aumento en la incidencia de eventos adversos músculoesqueléticos comparado con el grupo control ha sido observado en pacientes pediátricos.

Dosis en pacientes pediátricos

En la siguiente tabla se describe la posología para pacientes ≥ 6 meses de edad.

| Tipo de infección * | Dosis | Frecuencia, una vez cada | Duración † |
|---|---------------------------------------|--------------------------|------------|
| Post-exposición a ántrax inhalatorio ‡, § Pacientes pediátricos $> 50\text{kg}$ y ≥ 6 meses de edad | 500 mg | 24 horas | 60 días § |
| Pacientes pediátricos $< 50\text{kg}$ y ≥ 6 meses de edad | 8 mg/kg (no exceder 250 mg por dosis) | 12 horas | 60 días § |

* Debido a *Bacillus anthracis*

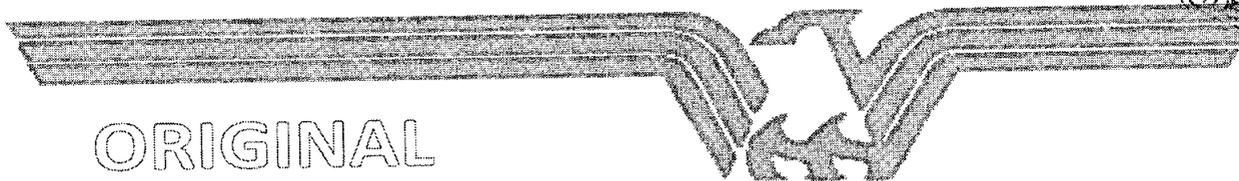
† Tratamiento secuencial (intravenoso a oral) puede ser instituido a discreción del medico tratante.

‡ La administración de la droga debe comenzar tan pronto como sea posible luego de sospechar o confirmar la exposición inhalatoria a *B. anthracis*. Esta indicación esta basada en un punto final subrogado. Por las concentraciones plasmáticas de MISILE alcanzadas en humanos es probable predecir un beneficio clínico.

§ La seguridad de MISILE en pacientes pediátricos por una duración mayor a 14 días no fue estudiada. Un aumento en la incidencia de eventos adversos músculoesqueléticos comparado con el grupo control ha sido observado en pacientes pediátricos. La prolongación del tratamiento con MISILE debe solo usarse cuando el beneficio supere el riesgo.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA

ORIGINAL



PHOENIX
Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal

Se debe administrar MISILE con precaución a pacientes con insuficiencia renal. Se debe realizar una cuidadosa observación clínica y estudios de laboratorio apropiados antes y durante el tratamiento ya que la eliminación de MISILE puede verse comprometida.

No se necesita ajustar la dosis si el clearance de creatinina es ≥ 50 ml/min.

En pacientes con deterioro de la función renal (clearance de creatinina < 50 ml/min), es necesario un ajuste en el régimen de dosis para evitar la acumulación de MISILE debido a la disminución del clearance.

La siguiente tabla muestra cómo ajustar la dosis basado en el clearance de creatinina.

Ajuste de la dosis en pacientes adultos con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 50 ml / min)

| Dosis en pacientes con función renal normal cada 24 horas | Clearance de creatinina 20 a 49 ml/min | Clearance de creatinina 10 a 19 ml/min | Hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria crónica (DPAC) |
|---|--|---|---|
| 750 mg | 750 mg cada 48 horas | 750 mg de dosis inicial, luego 500 mg cada 48 horas | 750 mg de dosis inicial, luego 500 mg cada 48 horas |
| 500 mg | 500 mg dosis inicial, luego 250 mg cada 24 horas | 500 mg de dosis inicial, luego 250 mg cada 48 horas | 500 mg de dosis inicial, luego 250 mg cada 48 horas |
| 250 mg | No requiere ajuste de dosis | 250 mg cada 48 horas. Para el tratamiento de infecciones del tracto urinario no complicadas no se requiere ajuste de dosis. | No hay disponible información sobre ajuste de dosis |

MISILE para infusión intravenosa.

MISILE para infusión intravenosa no debe ser administrado conjuntamente con ninguna solución que contenga cationes multivalentes, por ejemplo magnesio, a través del mismo acceso venoso.

Instrucciones de administración

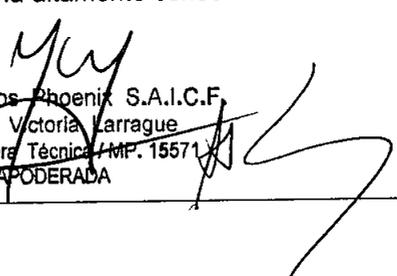
Los comprimidos de MISILE pueden ser administrados sin importar el momento de ingestión de alimentos.

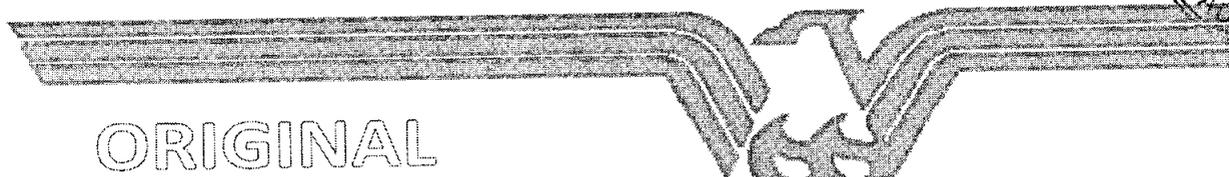
MISILE para infusión intravenosa

Precaución: bolo intravenoso o infusión rápida de MISILE ha sido asociado a hipotensión y debe ser evitado. MISILE para infusión intravenosa debe ser administrado lentamente de manera intravenosa por un periodo no menor a 60 o 90 minutos, dependiendo de la dosis. MISILE para infusión intravenosa debe ser administrado solo mediante infusión intravenosa. No es para administración intramuscular, intratecal, intraperitoneal ni subcutánea.

Hidratación de pacientes bajo tratamiento con MISILE

Se debe mantener una adecuada hidratación de los pacientes recibiendo MISILE oralmente o intravenoso para prevenir la formación de orina altamente concentrada. Se ha reportado cristaluria y cilindruria con el uso de quinolonas.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



ORIGINAL

PHOENIX

Preparación del producto intravenoso

Los productos de aplicación parenteral deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Ya que solo se dispone de datos limitados en cuanto a la compatibilidad de MISILE para infusión intravenosa con otras sustancias intravenosas, aditivos u otras medicaciones no debe agregarse otra sustancia al vial de MISILE. Si la misma vía de acceso se utiliza para la infusión secuencial de diferentes drogas, la vía debe ser lavada antes y después de la infusión de MISILE para infusión intravenosa con una infusión compatible con MISILE para infusión intravenosa y con cualquier otra droga que se administre por la vía.

Forma de administración:

Comprimidos recubiertos: ingerirlos sin moler ni triturar con medio vaso de agua. Se podrá partir al medio el comprimido de 500 mg a fin de adaptarlo a la dosis de 250 mg. Dado que las sales de hierro, los antiácidos y el sucralfato pueden disminuir la absorción de MISILE, se recomienda separar al menos 2 horas la administración de estos medicamentos. Los alimentos no modifican la absorción de MISILE (Ver Absorción).

Solución para infusión: debe ser administrada sólo mediante infusión intravenosa lenta (tiempo mínimo de infusión: 60 minutos para 500 mg). No administrar por infusión rápida o bolo intravenoso. No debe ser administrado por vía intramuscular, intratecal, intrarectal, intraperitoneal o subcutánea. No agregar aditivos ni u otros medicamentos ni infundirlos en forma simultánea por la misma vía intravenosa. No mezclar con heparina o soluciones alcalinas (carbonato ácido de sodio). Se puede rotar a la vía oral según la evolución del paciente (Ver absorción). La solución para infusión es compatible con: Solución de cloruro de sodio 0,9% (USP), dextrosa 5% para infusión intravenosa (USP), Dextrosa 2,5% en Solución de Ringer, Soluciones combinadas para nutrición parenteral (aminoácidos, hidratos de carbono, electrolitos). Al utilizar los kits de infusión, no se producen pérdidas significativas de MISILE por absorción al material plástico de los mismos.

Cómo utilizar el frasco ampolla de MISILE por 100 ml:

- 1- Retirar el precinto de aluminio.
- 2- Desinfectar el tapón de goma.
- 3- Insertar el punzón del sistema de perfusión en el círculo de mayor diámetro.
- 4- Colgar el frasco invertido en el pie de suero.
- 5- Para que la solución fluya es necesario que ingrese aire al frasco ampolla. Para tal fin se debe insertar una aguja estéril en el círculo de menor diámetro.

Contraindicaciones

Levofloxacina no debe usarse en:

- Pacientes con conocida hipersensibilidad a levofloxacina u otras quinolonas o alguno de sus excipientes
- Pacientes con epilepsia
- Pacientes con historia de alteraciones en los tendones relacionada a la administración de fluoroquinolonas
- Niños o adolescentes en crecimiento
- Durante el embarazo
- Durante la lactancia

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA

ORIGINAL

PHOENIX

Precauciones y advertencias**Tendinopatía y ruptura de tendón**

Las fluoroquinolonas, incluyendo a levofloxacin, están asociadas con un aumento de riesgo de tendinitis y ruptura de tendón en todas las edades. Estas reacciones adversas involucran mas frecuentemente al talón de Aquiles, y la ruptura del talón de Aquiles puede requerir reparación quirúrgica. Se ha reportado también tendinitis y ruptura del manguito rotador (del hombro), la mano, el bíceps, el hallux y otros tendones. El riesgo de desarrollar tendinitis y ruptura de tendón asociada a fluoroquinolonas esta mucho mas incrementado en pacientes mayores de 60 años usualmente, en aquellos que consumen corticoides o en pacientes con transplante de riñón, corazón o pulmón. Otros factores, además de la edad y el uso de corticoides, que pueden independientemente aumentar el riesgo de ruptura de tendón incluye actividad física extenuante, insuficiencia renal, alteraciones tendinosas previas como por ejemplo artritis reumatoidea. La tendinitis y la ruptura de tendón ha sido reportada en pacientes que toman fluoroquinolonas quienes no tienen los factores de riesgo antes mencionados. La ruptura de tendón puede ocurrir durante o luego de completar el tratamiento; se reportaron casos que ocurrieron hasta meses luego de completado el tratamiento. Levofloxacin debe ser discontinuada si el paciente experimenta dolor, tumefacción, inflamación o ruptura de tendón. Los pacientes deben ser aconsejados de hacer reposo al primer signo de tenditis o ruptura de tendón, y a contactar a su medico para rotar a un agente anti-microbiano no quinolona.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad seria y/o fatal ocasionalmente en pacientes bajo tratamiento con quinolonas (incluyendo levofloxacin), las cuales generalmente se presentaron luego de la primera dosis. En algunos casos el cuadro se acompañó de colapso cardiovascular, hipotensión, shock, crisis convulsivas, pérdida de la conciencia, parestesias, angioedema (incluyendo edema/tumefacción de lengua, laringe, garganta o rostro), obstrucción de las vías aéreas (incluyendo broncoespasmo, disnea y distress respiratorio agudo), disnea, urticaria, prurito y otras reacciones cutáneas. Ante la primera aparición de rash cutáneo u otro signo de hipersensibilidad, se deberá suspender inmediatamente la administración de levofloxacin. Este tipo de reacciones serias podrá requerir la implementación de medidas de urgencia como la administración de epinefrina y otras medidas de resucitación, incluyendo oxígeno, fluidos endovenosos, antihistaminicos, corticoides, aminas presoras y manejo de la vía aérea, según condición clínica.

Otras reacciones serias y a veces fatales

Otros eventos serios y a veces fatales, algunos debidos a reacciones de hipersensibilidad, y algunos debidos a una etiología incierta, han sido reportados raramente en pacientes recibiendo tratamiento con fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin. Estos eventos pueden ser severos y generalmente ocurren luego de la administración de múltiples dosis.

Manifestaciones clínicas:

- fiebre, rash y reacciones dermatológicas severas (Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica),
- vasculitis; artralgia; mialgia; enfermedad del suero
- neumonitis alérgica
- nefritis intersticial; insuficiencia renal o falla renal aguda
- hepatitis, ictericia, falla o necrosis hepática aguda
- trombocitopenia (inclusive púrpura trombocitopénica trombótica), anemia (inclusive hemolítica y aplásica), leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia y/u otras anomalías hematológicas.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica FMP. 15571
APODERADA

ORIGINAL

PHOENIX

Ante el primer signo de rash cutáneo, ictericia o cualquier otro signo de hipersensibilidad suspender el tratamiento con levofloxacina e instituir medidas de soporte adecuadas.

Hepatotoxicidad

Durante la comercialización de levofloxacina se han reportado casos de hepatotoxicidad severa en pacientes tratados con este antibiótico (incluyendo hepatitis aguda y eventos fatales). Sin embargo, en los estudios clínicos realizados no se detectaron casos de hepatotoxicidad asociada al uso de levofloxacina. Los casos de hepatotoxicidad severa se presentaron generalmente dentro de los 14 días de iniciado el tratamiento y la mayoría de los casos ocurrieron dentro de los 6 días. La mayoría de estos casos no se asoció con hipersensibilidad. La mayor parte de los casos fatales de hepatotoxicidad ocurrieron en pacientes mayores de 65 años de edad y la mayoría no se asoció con hipersensibilidad. En caso de que el paciente presente signos o síntomas de hepatitis, se deberá discontinuar inmediatamente el tratamiento con levofloxacina.

Efectos en el Sistema nervioso central

Se han reportado casos de convulsiones y psicosis tóxica en pacientes tratados con quinolonas (incluso levofloxacina). Estos antibióticos pueden ocasionar incremento de la presión intracraneal y estimulación del sistema nervioso central, que puede llevar a padecer temblores, inquietud, ansiedad, confusión, alucinaciones, paranoia, depresión, pesadillas, insomnio y, raramente, ideación y plan suicida. Estas reacciones pueden ocurrir incluso luego de la primera dosis. Si estas reacciones ocurren en un paciente bajo tratamiento con levofloxacina, ésta se deberá suspender inmediatamente y se deberán instalar las medidas de soporte adecuadas. Se deberá tener especial cuidado en aquellos pacientes que presenten lesiones previas del sistema nervioso central que puedan predisponerlos a sufrir convulsiones (por ejemplo: arteriosclerosis cerebral severa, epilepsia) o en presencia de otros factores de riesgo que puedan predisponerlos a sufrir convulsiones o disminuir el umbral convulsivo (por ejemplo: ciertos fármacos, disfunción renal).

Diarrea asociada a Clostridium difficile

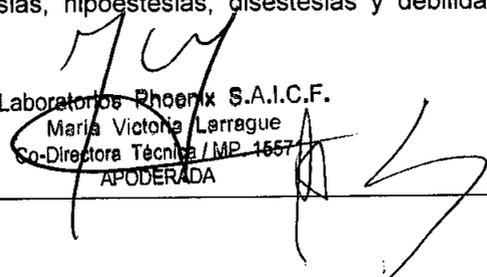
Se ha reportado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los antibióticos, incluyendo levofloxacina, y pueden variar en severidad de leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon llevando a un sobrecrecimiento de *C. difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de *C. difficile* que producen hipertoxina causan elevada morbi mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias al tratamiento antimicrobiano y puede requerir colectomía. DACD debe ser considerada en todo paciente que presente diarrea luego del uso de antibióticos. Se debe tener una historia clínica cuidadosa ya que se han reportado casos de DACD luego de dos meses tras la administración de los agentes antibacterianos.

Si la DACD es sospechada o confirmada, el uso de antibióticos que no cubran *C. difficile* pueden necesitar ser discontinuados. Debe instituirse según sea clínicamente adecuado, aporte de fluidos, manejo de electrolitos, suplementos de proteínas, tratamiento antibiótico para *C. difficile* y evaluación por cirugía.

Neuropatía periférica

Se han reportado raros casos de polineuropatía axonal sensitiva o sensitiva-motora afectando axones largos o cortos en pacientes tratados con quinolonas, incluyendo levofloxacina. Estos casos se manifestaron mediante parestesias, hipoestésias, disestésias y debilidad. El tratamiento con


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larregue
 Co-Directora Técnica / MP 1557
 APODERADA

ORIGINAL

PHOENIX

levofloxacina deberá ser discontinuado a fin de evitar un daño irreversible si el paciente presenta síntomas de neuropatía tales como: dolor, quemazón, hormigueo, entumecimiento y o debilidad u otras alteraciones sensitivas incluyendo dolor al tacto leve, temperatura, sentido de posición, y sensación vibratoria.

Prolongación del intervalo QT

Se han asociado casos de prolongación del intervalo QT e infrecuentes casos de arritmias con el uso de quinolonas, incluyendo la levofloxacina. Durante la comercialización de fluoroquinolonas se han reportado casos raros de *Torsade de pointes* en pacientes que recibían levofloxacina. Se debe evitar el uso de levofloxacina en pacientes con conocida prolongación del intervalo QT, pacientes con hipotasemia no corregida, y pacientes recibiendo antiarrítmicos clase IA (quinidina, procainamida) o clase III (amiodarona, sotalol). Los pacientes mayores pueden ser más susceptibles a los efectos en el intervalo QT asociado a la droga.

Desórdenes musculoesqueléticos en pacientes pediátricos y efectos artropáticos en animales

Levofloxacina no está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. La levofloxacina se puede utilizar en pacientes pediátricos (≥ 6 meses de edad) solo para la prevención post-exposición de ántrax inhalado. Se ha detectado una mayor incidencia de desórdenes músculoesqueléticos (artralgia, artritis, tendinopatía y anomalías de la marcha) al comparar los pacientes pediátricos tratados con levofloxacina versus grupos control. En ratas y perros inmaduros, la administración oral o parenteral de levofloxacina ocasionó un incremento de la osteocondrosis. El análisis histopatológico de las articulaciones que soportan peso de los perros inmaduros tratados con levofloxacina demostró lesiones persistentes del cartílago. Otras fluoroquinolonas también producen erosiones similares en el cartílago de las articulaciones que soportan peso y otros signos de artropatía en animales inmaduros de varias especies.

Alteraciones en la glucosa sanguínea

Se han reportado alteraciones de la glucemia (hiper e hipoglucemias sintomáticas) en pacientes diabéticos tratados concomitantemente con quinolonas e hipoglucemiantes orales (glibenclamida, gliberida) o insulina. Por este motivo, se recomienda monitorear estrictamente la glucemia en esta población. En caso de hipoglucemia, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento con levofloxacina e instaurar el tratamiento adecuado.

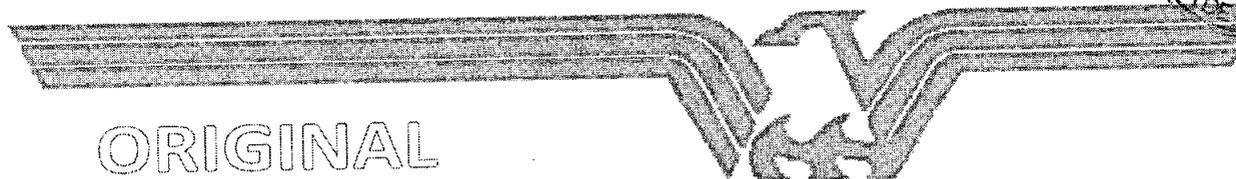
Fotosensibilidad/ fototoxicidad

Reacciones moderadas a severas de fotosensibilidad o fototoxicidad, el último de los cuales puede manifestarse como reacciones exageradas de quemaduras solares (por ejemplo: ardor, eritema, exudación, vesículas, ampollas, edema) involucrando áreas expuestas al sol (típicamente la cara, el área "V" del cuello, superficies extensoras del antebrazo, el dorso de las manos), puede ser asociado con el uso de fluoroquinolonas luego de la exposición al sol o a la luz UV. Por lo tanto, la exposición excesiva a estas fuentes de luz debe ser evitada. Debe discontinuarse el tratamiento con levofloxacina si aparecen signos de fotosensibilidad o fototoxicidad.

Desarrollo de resistencia bacteriana a la droga

Prescribir levofloxacina en ausencia de una infección bacteriana fuertemente sospechada o confirmada o una indicación profiláctica es improbable que provea un beneficio al paciente y además incrementa el riesgo de desarrollar resistencia bacteriana a la droga.

Laboratorios Phoenix, S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica IMP. 15571
 APODERADA



ORIGINAL

PHOENIX

Interacciones medicamentosas**Agentes de quelación: antiácidos, sucralfato, cationes metálicos, multivitaminas****Levofloxacin comprimidos**

Mientras que la quelación por cationes bivalentes es menos marcada que con otras fluoroquinolonas, la administración concomitante de levofloxacin comprimidos con antiácidos que contienen magnesio, o aluminio, tales como sucralfato, cationes metálicos tales como el hierro, y preparados multivitamínicos con zinc puede interferir con la absorción gastrointestinal de levofloxacin, resultando en niveles plasmáticos considerablemente menores a los deseados. Los comprimidos que contienen magnesio, aluminio, así como sucralfato, cationes metálicos tales como hierro, y preparados multivitamínicos con zinc o didanosina pueden interferir sustancialmente con la absorción de levofloxacin, resultando en niveles sistémicos considerablemente menores a los deseados. Estos agentes deben ser tomados al menos dos horas antes o dos horas después de la administración oral de levofloxacin.

Levofloxacin para infusión intravenosa

No hay datos acerca de la interacción entre la administración intravenosa de fluoroquinolonas con antiácidos, sucralfato, multivitamínicos, didanosina, o cationes metálicos. Sin embargo, no deben administrarse fluoroquinolonas concomitantemente con alguna solución que contenga cationes multivalentes, por ejemplo magnesio, en el mismo acceso venoso.

Warfarina

Ningún efecto significativo de levofloxacin sobre la concentración plasmática máxima, el ABC, y otros parámetros de disposición para R- y S-warfarina fue detectado en un estudio clínico con voluntarios sanos. Similarmente, no hay un aparente efecto de warfarina en la absorción de levofloxacin. Sin embargo, ha habido reportes durante la etapa de comercialización en pacientes donde levofloxacin aumentó el efecto de la warfarina. El aumento en el tiempo de protrombina durante el uso concomitante de levofloxacin y warfarina ha sido asociado a episodios de sangrado. El tiempo de protrombina, RIN (razón internacional normatizada), u otros tests adecuados de laboratorio deben ser monitoreados de cerca si levofloxacin se administra concomitantemente con warfarina. Los pacientes deben también ser monitoreados en busca de evidencia de sangrado.

Agentes antidiabéticos

Alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo hiperglucemia e hipoglucemia, han sido reportadas en pacientes tratados concomitantemente con fluoroquinolonas y con un agente antidiabético. Por lo tanto, está recomendado monitorear cuidadosamente el nivel de glucosa sanguínea cuando estos agentes se administran concomitantemente.

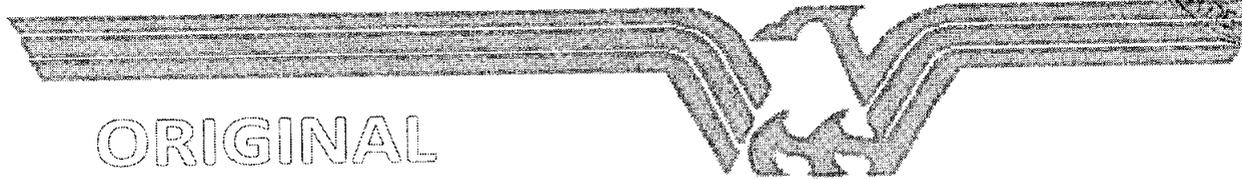
Anti-inflamatorios no esteroides (AINEs)

La administración concomitante de AINEs con fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin, puede aumentar el riesgo de estimulación del sistema nervioso central y convulsiones.

Teofilina

No se detectó un efecto significativo de levofloxacin en la concentración plasmática, el ABC, y otros parámetros para la teofilina en un estudio clínico en voluntarios sanos. Similarmente, no se observó un efecto aparente de la teofilina en la absorción de la levofloxacin. Sin embargo, la administración concomitante de otras fluoroquinolonas con teofilina ha resultado en la prolongación de la vida media de eliminación, aumento en los niveles séricos de teofilina, y consecuentemente aumento en

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larraque
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



ORIGINAL

PHOENIX

el riesgo de padecer eventos adversos relacionados a la teofilina. Por lo tanto, los niveles de teofilina deben ser cuidadosamente monitoreados y deben realizarse los ajustes de dosis correspondientes cuando se administren concomitantemente estas drogas. Las reacciones adversas, incluyendo convulsiones, pueden ocurrir con o sin un aumento de los niveles séricos de teofilina.

Ciclosporina

No se ha observado efecto significativo de levofloxacina en el pico plasmático, el ABC, u otro parámetro de ciclosporina en un estudio en voluntarios sanos. Sin embargo, se ha reportado aumento en los niveles séricos de ciclosporina en pacientes en los que se administró concomitantemente alguna fluoroquinolona. La C_{max} y k_e de levofloxacina fueron ligeramente menores mientras que T_{max} y $t_{1/2}$ fueron ligeramente mas prolongados en presencia de ciclosporina que en aquellos otros estudios sin la medicación concomitante. Las diferencias, sin embargo, no son consideradas clínicamente significativas. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de dosis de levofloxacina o ciclosporina cuando se administran concomitantemente.

Digoxina

No se ha observado efecto significativo de levofloxacina en el pico plasmático, el ABC, u otro parámetro de digoxina en un estudio en voluntarios sanos. La absorción de levofloxacina y los parámetros cinéticos fueron similares en la presencia o ausencia de digoxina. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de dosis de levofloxacina o digoxina cuando se administran concomitantemente.

Probenecid y cimetidina

No se observó efecto significativo de probenecid o cimetidina sobre la C_{max} de levofloxacina en un estudio clínico en voluntarios sanos. El ABC y la $t_{1/2}$ de levofloxacina fueron mayores mientras que la relación clearance/filtrado glomerular y clearance renal disminuyó durante el tratamiento concomitante de levofloxacina con probenecid o cimetidina comparado con levofloxacina sola. Sin embargo, estos cambios no requieren ajuste en la dosis de levofloxacina cuando se administran conjuntamente probenecid o cimetidina.

Interferencias con pruebas de laboratorio

Algunas fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacina, pueden producir falsos positivos en el screening urinario para opiáceos usando los kits de inmunoensayo disponibles en el mercado. Se deberán llevar a cabo métodos mas especificos para la confirmación de un positivo.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

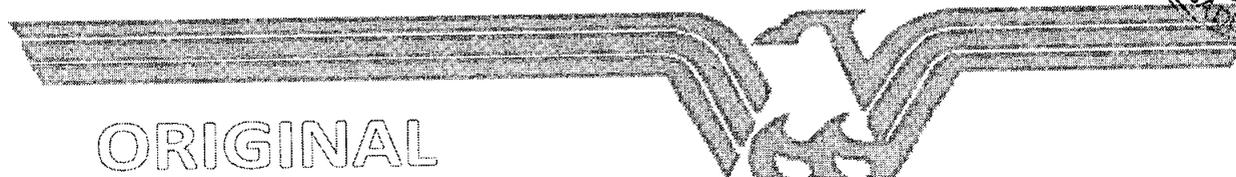
En un estudio en ratas que duró el ciclo vital completo, levofloxacina no evidenció potencial carcinogénico siguiendo una dieta diaria por 2 años; la dosis más alta (100 mg/kg/día) fue 1,4 veces la máxima recomendada en humanos (750 mg) basada en la superficie relativa corporal. Levofloxacina no acortó el tiempo de desarrollo de tumores cutáneos inducidos por luz UV en ratones albinos sin pelo (Skh-1) a ninguna dosis de levofloxacina y por lo tanto no fue foto-carcinogénico bajo las condiciones de este estudio. La concentración cutánea de levofloxacina en ratones sin pelo fue de 25 a 42 mcg/g a dosis máximas de levofloxacina (300 mg/kg/día) usado en el estudio de foto-carcinogenicidad. En comparación, concentraciones dérmicas de levofloxacina en sujetos humanos recibiendo 750 mg de levofloxacina promediaron aproximadamente 11,8 mcg/g en la C_{max} .

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

Maria Victoria Larrague

Co-Directora Técnica / MP. 15571

APODERADA



ORIGINAL

PHOENIX

Levofloxacin no fue mutagénica en diversos estudios pero fue positiva para aberraciones cromosómicas estudiadas *in vitro* (línea celular CHL) y ensayo de intercambio de cromátidas hermanas (líneas de células de CHL/1U).

Levofloxacin no causó efectos sobre la fertilidad o la capacidad reproductiva en ratas a dosis orales tan altas como 360 mg/kg/día, correspondiendo a 4,2 veces la máxima recomendada en humanos basada en la superficie relativa corporal, y con dosis intravenosas tan altas como 100 mg/kg/día, correspondiendo a 1,2 veces la máxima recomendada en humanos basada en la superficie relativa corporal.

Efectos teratogénicos

Levofloxacin no fue teratogénico en ratas a dosis orales tan altas como 810 mg/kg/día que corresponde a 9,4 veces la máxima recomendada en humanos basada en la superficie relativa corporal, o a dosis intravenosas tan altas como 160 mg/kg/día que se corresponde con 1,9 veces la máxima recomendada en humanos basada en la superficie relativa corporal. La dosis oral de 810 mg/kg/día a ratas ocasionó disminución del peso fetal y aumento la mortalidad fetal. No se observó teratogenicidad en conejos que recibieron dosis orales tan altas como 50 mg/kg/día lo que corresponde a 1,1 veces la máxima dosis recomendada en humanos basada en la superficie relativa corporal, o cuando se administraba vía intravenosa dosis tan altas como 25mg/kg/día, correspondiendo a 0,5 veces la máxima dosis recomendada en humanos basada en la superficie relativa corporal.

Embarazo

Categoría de embarazo C. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Levofloxacin debe usarse durante el embarazo solo si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

Basados en datos sobre otras fluoroquinolonas y en la muy limitada información sobre levofloxacin, se presume que levofloxacin será excretada en la leche humana. Por el potencial de reacciones adversas serias por levofloxacin en infantes lactantes, debe decidirse si discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso en pediatría

Las quinolonas, incluyendo a levofloxacin, causan artropatía y osteocondrosis en animales juveniles de distintas especies.

Ántrax inhalatorio (post-exposición)

Levofloxacin esta indicado en pacientes pediátricos para la post-exposición a ántrax inhalatorio. La evaluación del riesgo beneficio indica que la administración de levofloxacin a pacientes pediátricos es apropiada. La seguridad de levofloxacin en pacientes pediátricos tratados más de 14 días no ha sido estudiada. La farmacocinética de levofloxacin luego de la administración intravenosa de una dosis única fue investigada en pacientes pediátricos de 6 meses a 16 años. Los pacientes pediátricos eliminaron la levofloxacin más rápido que los pacientes adultos resultando en exposiciones plasmáticas menores que en adultos para una determinada dosis mg/kg.

Eventos adversos


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA

ORIGINAL

PHOENIX

En estudios clínicos, niños tratados con levofloxacina tuvieron una incidencia significativamente mayor de alteraciones músculoesqueléticas en comparación con niños no tratados con fluoroquinolonas.

La alteración músculoesquelética mas frecuente en ambos grupos de tratamiento fue la artralgia. La mayoría de las alteraciones músculoesqueléticas en ambos grupos incluyo múltiples articulaciones que soportan peso. Las alteraciones fueron moderadas en el 17% de los niños y leves en el 76% de los niños tratados con levofloxacina y la mayoría fue tratada con analgésicos. El tiempo medio de resolución fue de 7 días para los niños tratados con levofloxacina y 9 para los niños no tratados con fluoroquinolonas (aproximadamente el 80% resolvió dentro de los dos meses en ambos grupos). Ningún niño tuvo una alteración severa o seria y todas las alteraciones músculoesqueléticas resolvieron sin secuela.

Los vómitos y diarrea fueron los eventos adversos mas frecuentemente reportados, ocurriendo en similar frecuencia en los niños tratados con levofloxacina que en los niños no tratados con fluoroquinolonas.

Además de estos eventos reportados en estudios clínicos realizados en la población pediátrica, los eventos reportados en la población adulta durante estudios clínicos y reportes post-marketing pueden ocurrir en los pacientes pediátricos.

Uso en ancianos

Los pacientes geriátricos tienen mayor riesgo de desarrollar alteraciones en los tendones incluyendo ruptura de tendón cuando son tratados con fluoroquinolonas tales como levofloxacina. El riesgo es incluso mayor en pacientes recibiendo corticoides concomitantemente. La tendinitis y la ruptura de tendón pueden involucrar al tendón de Aquiles, mano, hombro, u otro tendón y puede ocurrir durante o después de completado el tratamiento; algunos casos ocurrieron hasta luego de varios meses de finalizado el tratamiento con fluoroquinolonas. Debe tenerse precaución cuando se prescribe levofloxacina a pacientes ancianos especialmente aquellos bajo tratamiento con corticoides. Los pacientes deben ser informados de este potencial efecto adverso y se les debe aconsejar discontinuar el tratamiento con levofloxacina y contactar a su medico si padece algún síntoma de tendinitis o ruptura de tendón.

En estudios clínicos de fase 3, no se vio diferencia en la seguridad y eficacia entre pacientes ancianos y pacientes jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en las personas mayores.

Se han reportado casos post-comercialización de hepatotoxicidad severos, a veces fatales, asociados a levofloxacina. La mayoría de reportes de hepatotoxicidad fatal ocurrió en pacientes de 65 años o más y la mayoría no estaba asociada a hipersensibilidad. Levofloxacina debe ser discontinuada inmediatamente si el paciente desarrolla signos y síntomas de hepatitis.

Los pacientes mayores pueden ser más susceptibles a efectos asociados a las drogas sobre el intervalo QT.

Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se usa levofloxacina concomitantemente con drogas que puedan resultar en una prolongación del intervalo QT (por ejemplo: antiarrítmicos clase IA o clase III) o en pacientes con factores de riesgo para *Torsade de pointes* (por ejemplo: conocida prolongación del intervalo QT, hipopotasemia sin corregir).

Las propiedades farmacocinéticas de levofloxacina en adultos jóvenes y ancianos no difieren significativamente cuando se considera el clearance de creatinina. Sin embargo, ya que se conoce que la droga es sustancialmente excretada por el riñón, el riesgo de reacciones toxicas a esta droga puede ser mayor en pacientes con alteración en la función renal. Ya que los pacientes ancianos son


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larraque
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA

ORIGINAL

PHOENIX

más proclives a padecer alteración en la función renal, se debe tener especial cuidado en la selección de la dosis, y podría ser útil monitorear la función renal.

Uso en insuficiencia hepática y renal

El clearance de levofloxacina esta sustancialmente reducido y la vida media de eliminación esta sustancialmente prolongada en pacientes con alteración en la función renal (clearance de creatinina <5 ml/min), requiriendo un ajuste de dosis en dichos pacientes para evitar la acumulación de la droga. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) es efectiva para remover la levofloxacina del cuerpo, indicando que las dosis suplementarias de levofloxacina no son requeridas luego de la hemodiálisis o DPCA.

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en pacientes con deterioro de la función hepática. Debido a la escasa importancia del metabolismo de levofloxacina, no se espera que se afecte su farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática.

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas serias y no serias son discutidas en otra sección de este prospecto:

- Afecciones en los tendones
- Reacciones de hipersensibilidad
- Otras reacciones serias y a veces fatales
- Hepatotoxicidad
- Efectos en el sistema nervioso central
- Diarrea asociada a *Clostridium difficile*
- Neuropatía periférica
- Prolongación del intervalo QT
- Desordenes músculoesqueléticos en pacientes pediátricos
- Alteraciones en la glucosa sanguínea
- Fotosensibilidad/fototoxicidad
- Desarrollo de resistencia bacteriana

La hipotensión ha sido asociada con la infusión de un bolo intravenoso rápido de levofloxacina. Levofloxacina debe pasarse en infusión lenta durante 60 a 90 minutos, dependiendo de la dosis. Se han reportado casos de cilindruria y cristaluria con el uso de quinolonas, incluyendo levofloxacina. Por lo tanto, debe mantenerse una hidratación adecuada para prevenir la formación de orina altamente concentrada.

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

En estudios clínicos fase 3, pacientes fueron tratados con levofloxacina para una amplia variedad de enfermedades infecciosas. Los pacientes recibieron dosis de levofloxacina de 750 mg una vez al día, 250 mg una vez al día, o 500 mg una o dos veces al día. La duración del tratamiento fue usualmente de 3-14 días, siendo la duración promedio de 10 días.

La incidencia global, tipo y distribución de reacciones adversas fue similar en pacientes recibiendo dosis de levofloxacina de 750 mg una vez al día, 250 mg una vez al día, y 500 mg una o dos veces al día. La discontinuación de levofloxacina debido a eventos adversos ocurrió en 4,3% del total de

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Barregue
 Co-Directora Técnica / M.F. 15571

APODERADA

ORIGINAL

PHOENIX

pacientes, 3,8% de los pacientes tratados con dosis de levofloxacina de 250 mg y dosis de 500 mg y 5,4% de los pacientes tratados con dosis de 750 mg. El evento adverso mas común que ocasionó la discontinuación de la droga con dosis de 250 mg y 500 mg fueron de origen gastrointestinal (1,4%), primariamente náusea (0,6%); vómitos (0,4%); mareos (0,3%); y cefalea (0,2%). Las reacciones adversas mas comunes que llevó a la discontinuación del tratamiento con dosis de 750 mg fueron gastrointestinal (1,2%), principalmente náusea (0,6%), vómitos (0,5%), mareos (0,3%); y cefalea (0,3%).

Las reacciones adversas ocurridas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con levofloxacina y reacciones adversas menos comunes, ocurridas en 0,1 a $< 1\%$ de los pacientes tratados con levofloxacina, se muestran en las siguientes tablas. Las reacciones adversas mas comunes ($\geq 3\%$) son náuseas, cefaleas, diarrea, insomnio, constipación y mareo.

Reacciones adversas comunes ($\geq 1\%$) reportadas en estudios clínicos con levofloxacina

| Sistema / órgano | Reacciones adversas |
|---|---|
| Infecciones e infestaciones | Moniliasis |
| Alteraciones psiquiátricas | Insomnio |
| Alteraciones sistema nervioso central | Cefalea Mareos |
| Alteraciones respiratorias, torácicas o mediastínicas | Disnea |
| Alteraciones gastrointestinales | Nauseas Diarrea Constipación Dolor abdominal Vómitos Dispepsia |
| Alteraciones en piel y tejido celular subcutáneo | Rash Prurito |
| Alteraciones en el sistema reproductivo y lactancia | Vaginitis |
| Desordenes generales y reacciones en sitio de inyección | Edema Reacción en sitio de inyección Dolor de pecho |

Reacciones adversas menos comunes (0,1 a 1%) reportadas en estudios clínicos con levofloxacina

| Sistema / órgano | Reacciones adversas |
|--|---|
| Infecciones e infestaciones | Moniliasis genital |
| Alteraciones en el sistema sanguineo y linfático | Anemia Trombocitopenia Ganulocitopenia |
| Alteraciones en el sistema inmune | Reacciones alérgicas |
| Alteraciones en el metabolismo y nutrición | Hiperglucemia Hipoglucemia Hiperpotasemia |
| Alteraciones psiquiátricas | Ansiedad |

Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA

ORIGINAL

PHOENIX

| Sistema / órgano | Reacciones adversas |
|---|---|
| | Agitación Confusión Depresión Alucinación Pesadillas Alteraciones del sueño Anorexia Sueño anormal |
| Alteraciones en el sistema nervioso | Temblores Convulsiones Parestesia Vértigo Hipertonía Hiperquinesia Trastornos de la marcha Somnolencia Sincope |
| Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastinales | Epistaxis |
| Alteraciones cardíacas | Arresto cardíaco Palpitaciones Taquicardia ventricular Arritmia ventricular |
| Alteraciones vasculares | Flebitis |
| Alteraciones gastrointestinales | Gastritis Estomatitis Pancreatitis Esofagitis Gastroenteritis Glositis Colitis pseudomembranosa / <i>C. difficile</i> |
| Alteraciones hepatobiliares | Función hepática anormal Aumento de enzimas hepáticas Aumento de la fosfatasa alcalina |
| Alteraciones en la piel y tejido celular subcutáneo | Urticaria |
| Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo | Artralgia Tendinitis Mialgia Dolor óseo |
| Alteraciones renales y urinarias | Función renal anormal Falla renal aguda |

En estudios clínicos usando tratamiento de dosis múltiple, anomalías oftalmológicas, incluyendo cataratas y múltiples opacidades lenticulares punteadas, han sido notadas en pacientes tratados con

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

ORIGINAL

PHOENIX

quinolonas, incluyendo levofloxacina. La relación de las drogas a estos eventos no ha sido establecida al presente.

Durante la comercialización de levofloxacina se han reportado las siguientes reacciones adversas:

La siguiente tabla muestra los eventos adversos identificados durante la comercialización de levofloxacina. Ya que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal.

| Sistema/ Órgano | Reacción Adversa |
|---|---|
| Linfático y sanguíneo | Pancitopenia Anemia aplásica Leucopenia Anemia hemolítica Eosinofilia |
| Inmunológico | Reacciones de hipersensibilidad (a veces fatales): Reacciones anafilácticas/anafilactoides Shock anafiláctico Edema angioneurótico Enfermedad del suero |
| Desórdenes psiquiátricos | Psicosis Paranoia Reportes aislados de intentos de suicidio e ideación suicida |
| Sistema Nervioso Central | Anosmia Ageusia Parosmia Disgeusia Neuropatía periférica Reportes aislados de encefalopatía EEG anormal Disfonía |
| Alteraciones oculares | Alteraciones de la visión (incluyendo diplopía) Disminución de la agudeza visual Visión borrosa Escotomas |
| Desordenes auditivos y del laberinto | Hipoacusia Tinnitus |
| Desordenes Cardíacos | Reportes aislados de <i>Torsade de Pointes</i> Prolongación del intervalo QT Taquicardia |
| Desordenes vasculares | Vasodilatación |
| Desordenes respiratorios, torácicos y mediastínicos | Reportes aislados de neumonitis alérgica |
| Desordenes hepatobiliares | Falla hepática Hepatitis |

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica MP. 15571
APODERADA

ORIGINAL

PHOENIX

| Sistema/ Órgano | Reacción Adversa |
|--|--|
| | Ictericia |
| Desordenes de la piel y tejido celular subcutáneo | Erupciones bullosas: Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica Eritema multiforme Fotosensibilidad Reacciones de fototoxicidad Vasculitis leucocitoclástica |
| Desordenes músculoesqueléticos y del tejido colectivo | Ruptura de tendón Daño muscular (incluyendo rabdomiólisis) |
| Desordenes renales y urinarios | Nefritis intersticial |
| Desordenes generales y condiciones del sitio de aplicación | Falla multiorgánica Pírexia |
| Laboratorio | Prolongación del tiempo de protrombina Prolongación del RIN Incremento de enzimas musculares |

Sobredosificación

En el caso de una sobredosis aguda, debe vaciarse el estómago. El paciente debe permanecer en observación y mantenerse una adecuada hidratación. Levofloxacina no es eficientemente removida por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Levofloxacina exhibe un bajo potencial de toxicidad aguda. Ratones, ratas, y monos exhibieron los siguientes signos clínicos luego de recibir una única alta dosis de levofloxacina: ataxia, ptosis, disminución de la actividad motora, disnea, postración, temblor y convulsiones. Dosis en exceso de 1500 mg/kg oralmente y 250 mg/kg IV produjo significativa mortalidad en roedores.

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

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

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital General de Agudos J. A. Fernández: Tel: (011) 4808-2655

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555

Conservación

Comprimidos recubiertos: Conservar en el envase original en lugar fresco y seco, protegido de la luz. No exponer a temperaturas mayores de 30 °C.

Solución para infusión intravenosa: Conservar en el envase original en lugar fresco, protegido de la luz. No exponer a temperaturas mayores 25 °C. Una vez retirada del envase externo original, la solución puede conservarse tres días en condiciones de luminosidad interior. No es necesario proteger de la luz durante la infusión.

La solución para infusión deberá ser usada inmediatamente (dentro de las 3 horas) de perforado el tapón de goma del envase primario a fin de prevenir la contaminación. Se deberá descartar todo sobrante.

Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.

María Victoria Larraque

Co-Directora Técnica / MP. 15571

APODERADA

3400



ORIGINAL

PHOENIX

Presentación

MISILE Comprimidos recubiertos de 500 mg se presenta en envases con 7, 10, 14, 20, 28, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo.
MISILE Comprimidos recubiertos de 750 mg se presenta en envases con 5, 10, 20, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo.
MISILE Solución para infusión intravenosa se presenta en envase con dosis lista para usar por 100 ml.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.026

Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.

Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires

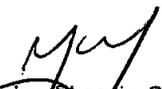
E-mail: info@phoenix.com.ar

MISILE Comprimidos recubiertos es elaborado en Sanabria 2353, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

MISILE Solución para infusión intravenosa es elaborado en Argerich 536, Haedo, Pcia. de Buenos Aires.

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: .../.../...


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA