



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-03486584-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-03486584-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma EUROFARMA ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DELABAX / DELAFLOXACINO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE - COMPRIMIDOS / 300 mg - 450 mg, aprobada por Certificado N° 58.846.

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 por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma EUROFARMA ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DELABAX / DELAFLOXACINO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE - COMPRIMIDOS / 300 mg - 450 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-21658083-APN-DERM#ANMAT y los rótulos obrantes en los documentos IF-2019-21658035-APN-DERM#ANMAT (PRIMARIO COMPRIMIDOS 450 mg); IF-2019-21658009-APN-DERM#ANMAT (PRIMARIO POLVO 300 mg); IF-2019-21657982-APN-DERM#ANMAT (SECUNDARIO COMPRIMIDOS 450 mg) e IF-2019-21657931-APN-DERM#ANMAT (SECUNDARIO POLVO 300 mg).

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.846, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos y prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-03486584-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.05.22 08:59:09 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.22 08:59:12 -0300'

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO**DELABAXI****DELAFLOXACINO 300 mg****Polvo Liofilizado para Solución Inyectable
Vía de administración: Infusión Intravenosa**

Contenido: 10 viales / frascos ampolla

COMPOSICIÓN

Cada vial / frasco ampolla contiene: Delafloxacino (como delafloxacino meglumina) 300 mg.
Excipientes: Edetato disódico 3,5 mg, Meglumina 60,5 mg, Sulfobutileter- β -ciclodextrina 2480 mg.

CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Antes de reconstituir conservar entre 20° a 25°C. Se permiten excursiones de 15° a 30°C.
Después de reconstituir y diluir: conservar refrigerado entre 2° y 8°C o a temperatura controlada entre 20° a 25°C por hasta 24 horas. No congelar.

Reconstitución y dilución: Cada vial / frasco ampolla de 300 mg debe ser reconstituido y subsecuentemente diluido solo con Solución de Dextrosa 5% (D5W) o con Cloruro de Sodio al 0,9 % inyectable, USP. Luego de la reconstitución cada ml contiene: 25 mg de Delafloxacino y 200 mg de sulfobutileter- β -ciclodextrina.

Posología, forma de administración e información sobre el producto: Ver prospecto adjunto.

“Mantener fuera del alcance de los niños”

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 58.846.

Importado por: Eurofarma Argentina S.A.

Av. San Martín 4550, La Tablada, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. CP: B1751AAP - Tel: (5411) 4003-6400

Dirección Técnica: Farm. Valeria Mauro.

Bajo licencia de Melinta Therapeutics Inc.

Elaborado por: Patheon Italia S.p.A., 2 Trav SX Via Morolense 5, 03013 Ferentino (FR) Italia.
Industria Italiana.

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lote:

Vencimiento:

EUROFARMA ARGENTINA S.A.
FARM. VALEBIA MAURO
Co - DIRECTORA TECNICA
MN:14025 MP:20337

IF-2019-03694641-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas

Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-03486584 Rotulo secundario polvo 300 mg.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.10 08:11:23 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.10 08:11:24 -03'00'

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO**DELABAXI****DELAFLOXACINO 450 mg****Comprimidos****Vía oral**

Contenido: 10 comprimidos

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido contiene: Delafloxacino (como Delafloxacino Meglumina 649,35 mg) 450 mg.
Excipientes: Celulosa microcristalina (416,80 mg), Povidona K-30 (33,80 mg), Crospovidona (109 mg), Bicarbonato de sodio (140 mg), Fosfato de Sodio Monobásico Monohidrato (5,5 mg), Ácido Cítrico (5,5 mg), Estearato de Magnesio (10 mg).

CONSERVACIÓN: Conservar entre 20° a 25°C. Se permiten excursiones de 15° a 30°C.**Indicaciones y Posología:** según prescripción médica.**Información sobre el producto:** ver prospecto adjunto.

"Mantener fuera del alcance de los niños"

Importado por: Eurofarma Argentina S.A.

Av. San Martín 4550, La Tablada, Buenos Aires Argentina. CP: B1751AAP - Tel/Fax: (5411) 4003-6400.

Dirección Técnica: Farm. Valeria Mauro.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.846.

Bajo licencia de Melinta Therapeutics Inc. 300 Tri-State International Lincolnshire, IL 60069 USA

Elaborado por: AustraPharma, 18 Mayfield Avenue, Edison, NJ 08837, Estados Unidos. Industria Estadounidense.

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lote:

Vencimiento:

Rótulo válido también para la presentación de 20 comprimidos.

EUROFARMA ARGENTINA S.A.
FARM. VALERIA MAURO
DIRECTORA TÉCNICA
IF 2019-03694641 AAP
MN: 14025 MP 12647
PN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas

Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-03486584 Rotulo secundario comprimidos 450 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.10 08:11:43 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.10 08:11:44 -03'00'

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO**DELABAXI****DELAFLOXACINO 300 mg****Polvo Liofilizado para Solución Inyectable
Vía de administración: Infusión Intravenosa****COMPOSICIÓN**

Cada vial / frasco ampolla contiene: Delafloxacino (como delafloxacino meglumina) 300 mg.
Excipientes: c.s.p.

Antes de reconstituir conservar entre 20° a 25°C. Se permiten excursiones de 15° a 30°C.
Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Venta bajo receta archivada.

Bajo licencia de Melinta Therapeutics Inc. 300 Tri-State International Lincolnshire, IL 60069 USA.

Lote:

Vencimiento:

EUROFARMA ARGENTINA S.A.
FARM. VALERIA MAURO
Co - DIRECTORA TECNICA
MP: 17023 MP: 20337



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas

Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-03486584 Rotulo primario polvo 300 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.10 08:11:53 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.10 08:11:54 -03'00'

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO**DELABAXI****DELAFLOXACINO 450 mg****Comprimido**

Venta bajo receta archivada

Bajo licencia de Melinta Therapeutics Inc. 300 Tri-State International Lincolnshire, IL 60069 USA

Lote:

Vencimiento:



EUROFARMA ARGENTINA S.A.
FARM. VALERIA MAURO
Cº - DIRECTORA TECNICA
MN:14025 MP:20337

IF-2019-03694641-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas

Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-03486584 Rotulo primario comprimidos 450 mg.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.10 08:12:05 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.10 08:12:06 -03'00'



Eurofarma

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

**DELABAXI
DELAFLORACINO**

Comprimidos 450 mg – Vía Oral – Industria Norteamericana
Polvo Liofilizado para Solución Inyectable 300 mg
Infusión Intravenosa – Industria Italiana
Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Delafloxacino (como Delafloxacino Meglumina 649,35 mg) 450mg.
Excipientes: Celulosa microcristalina 416,80 mg, Povidona K-30 33,80 mg, Crospovidona 109 mg, Bicarbonato de Sodio 140 mg, Fosfato de Sodio Monobásico Monohidrato 5,5 mg, Ácido Cítrico 5,5 mg, Estearato de magnesio 10 mg.

Cada Vial / Frasco Ampolla contiene:

Delafloxacino (como Delafloxacino Meglumina) 300 mg.
Excipientes: Edetato Disódico 3,5 mg, Meglumina 60,5 mg, Sulfobutileter-β-ciclodextrina 2480 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antibiótico

CODIGO ATC

J01MA

INDICACIONES

Infecciones bacterianas agudas de la piel y estructuras de la piel

Delafloxacino está indicado en adultos para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y de estructuras de la piel (ABSSSI) causadas por las siguientes cepas aisladas susceptibles:

Organismos Gram-positivos: *Staphylococcus aureus* (incluidos aislados resistentes a Meticilina [MRSA] y sensibles a Meticilina [MSSA]), *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* grupo *anginosus* (incluido *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* y *Streptococcus constellatus*), *Streptococcus pyogenes* y *Enterococcus faecalis*.

Organismos Gram-negativos: *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Uso

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos y mantener la efectividad de Delafloxacino y otros medicamentos antibacterianos, Delafloxacino se debe usar sólo para tratar infecciones que son probadas o con una sospecha fuerte de que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando se dispone de información del cultivo y la susceptibilidad, esta debe considerarse al seleccionar o modificar la terapia antibacteriana. En ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la elección empírica de la terapia.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción



IF-2019-03694641-APN-DGA#ANMAT

La actividad antibacteriana de Delafloxacino parece correlacionarse mejor con la relación del área bajo la curva de tiempo de concentración de Delafloxacino libre a la concentración inhibitoria mínima (fAUC / CIM) para organismos Gram-positivos tales como Staphylococcus aureus y organismos Gram-negativos tales como Escherichia coli en modelos animales de infección.

Electrofisiología Cardíaca

En un estudio aleatorizado, positivo y controlado con placebo, exhaustivo QT / QTc, 51 sujetos sanos recibieron Delafloxacino 300 mg IV, Delafloxacino 900 mg IV, Moxifloxacina Oral 400 mg o placebo. Ni Delafloxacino 300 mg ni Delafloxacino 900 mg (tres veces la dosis terapéutica intravenosa) tuvieron ningún efecto adverso clínicamente relevante sobre la repolarización cardíaca.

Potencial de fotosensibilidad

Se realizó un estudio del potencial de fotosensibilización a radiación ultravioleta (UVA y UVB) y visible en 52 voluntarios sanos (originalmente 13 sujetos por grupo de tratamiento). Tanto Delafloxacino a 200 mg / día y 400 mg / día (0.22 y 0.44 veces la dosis oral aprobada y recomendada, respectivamente) durante 7 días, como el placebo no demostraron potencial fototóxico clínicamente significativo a ninguna longitud de onda probada (295 nm a 430 nm), incluida la simulación solar. El comparador activo (Lomefloxacina) demostró un grado moderado de fototoxicidad a UVA 335 nm y 365 nm y longitudes de onda de simulación solar.

PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

Los parámetros farmacocinéticos de Delafloxacino después de una dosis única y múltiple (cada 12 horas), por administración oral (450 mg) e intravenosa (300 mg) se muestran en la Tabla 1. El estado estable se logró en aproximadamente tres días con una acumulación de aproximadamente 10% y 36% después de la administración IV y oral, respectivamente.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos promedio de Delafloxacino (DE: Desviación Estándar) después de la administración única y múltiple por Vía Oral e Intravenosa.

Parámetros	Comprimido		Inyección Intravenosa	
	Dosis Individual 450 mg	Estado estacionario 450 mg Q12 [§]	Dosis Individual 300 mg	Estado estacionario 300 mg Q12 [§]
T _{max} (h) [†]	0,75 (0,5 ; 4,0)	1,00 (0,5 ; 6,00)	1,0 (1,0 ; 1,2)	1,0 (1,0 ; 1,0)
C _{máx} (µg/mL)	7,17 (2,01)	7,45 (3,16)	8,94 (2,54)	9,29 (1,83)
AUC (µg * h/mL) [‡]	22,7 (6,21)	30,8 (11,4)	21,8 (4,54)	23,4 (6,90)
CL o CL/F (L/h) ^{&}	20,6 (6,07)	16,8 (6,54)	14,1 (2,81)	13,8 (3,96)
CLr (L/h)	-	-	5,89 (1,53)	6,69 (2,19)
R _{ac}	-	1,36	-	1,1

C_{max} = concentración máxima; T_{max} = tiempo para alcanzar la C_{max}; AUC = área bajo la curva de concentración-tiempo; CL = aclaramiento sistémico; CL / F = aclaramiento oral aparente; R_{ac} = índice de acumulación

† Mediana (rango)

‡ AUC es AUC_T (AUC de 0 a 12 horas) para administración de dosis única y dosis múltiple

& CL se reporta para inyecciones intravenosas. CL / F se reporta para comprimidos

§ Q12h es cada 12 horas

Absorción

La biodisponibilidad absoluta para Delafloxacino 450 mg comprimidos orales administradas en una sola dosis fue de 58.8%. La AUC de la Delafloxacino después de la administración de una dosis única de 450 mg por Vía Oral (comprimido) fue comparable al de una dosis única intravenosa de 300 mg. La C_{max} de Delafloxacino se logró aproximadamente 1 hora después de la administración oral en ayunas. La ingesta de alimentos (kcal: 917, grasa: 58.5%, proteína: 15.4%, carbohidratos: 26.2%) no afectó la biodisponibilidad de Delafloxacino.

Distribución

El volumen de distribución en estado estacionario de la Delafloxacino es de 30-48 L, que se aproxima a la cantidad de agua corporal total. La unión a proteínas plasmáticas de Delafloxacino es aproximadamente del 84%; Delafloxacino se une principalmente a la albúmina. La unión a proteínas plasmáticas de Delafloxacino no se ve significativamente afectada por la insuficiencia renal.

Eliminación

En un estudio de balance de masa, el promedio de la semivida para la Delafloxacino fue de 3.7 horas (DE = 0.7 horas) después de una administración intravenosa de dosis única. Los valores promedio de vida media para la Delafloxacino oscilaron entre 4.2 y 8.5 horas después de múltiples administraciones orales. Después de la administración de una única dosis intravenosa de 300 mg de Delafloxacino, el aclaramiento promedio (CL) de la Delafloxacino fue de 16.3 L / h (DE = 3.7 L / h), y el aclaramiento renal (CLr) de la Delafloxacino representa el 35-45% de la entrega total.

Metabolismo

La glucuronidación de Delafloxacino es la ruta metabólica primaria con metabolismo oxidativo que representa aproximadamente el 1% de una dosis administrada. La glucuronidación de Delafloxacino está mediada principalmente por UGT1A1, UGT1A3 y UGT2B15. El fármaco principal inalterado es el componente predominante en el plasma. No hay metabolitos circulantes significativos en humanos.

Excreción

Después de una dosis intravenosa única de Delafloxacino marcada con ^{14}C , el 65% de la radioactividad se excretó en la orina como metabolitos de Delafloxacino y glucurónido sin cambios y el 28% se excretó en las heces como Delafloxacino inalterada.

Después de una dosis oral única de Delafloxacino marcada con ^{14}C , el 50% de la radioactividad se excretó en la orina como metabolitos de Delafloxacino y glucurónido sin cambios y el 48% se excretó en las heces como Delafloxacino inalterada.

Poblaciones específicas

Con base en un análisis farmacocinético de la población, la farmacocinética de la Delafloxacino no se vio significativamente afectada por la edad, el sexo, la raza, el peso, el índice de masa corporal y el estado de la enfermedad (ABSSSI).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se observaron cambios clínicamente significativos en la C_{max} y AUC Delafloxacino, después de la administración de una dosis única de 300 mg de Delafloxacino por Vía Intravenosa a pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (Child-Pugh Class A, B y C) en comparación con personas sanas sujetos de control.

Pacientes con Deterioro Renal

Tras una única administración intravenosa (300 mg) de Delafloxacino a sujetos con insuficiencia cardíaca leve (TFGe = 51-80 mL / min / 1.73 m²), moderada (TFGe = 31-50 mL / min / 1.73 m²), grave (TFGe = 15- 29 mL / min / 1.73 m²) deterioro renal y para ESRD en hemodiálisis, administrado con Delafloxacino por Vía Intravenosa 1 hora antes y 1 hora después de la hemodiálisis, la exposición total media (AUC_t) de Delafloxacino fue 1.3, 1.6, 1.8, 2.1 y 2.6 veces mayor, respectivamente, en comparación con los sujetos de control normales. La eliminación media dializada (CLd) de Delafloxacino fue 4.21 L / h (DE = 1.56 L / h). Después de aproximadamente 4 horas de hemodiálisis, la fracción media de Delafloxacino administrada recuperada en el dializado fue aproximadamente 19%.

EUROFARMA ARGENTINA S.A.
FARM. VALERIA MAURO
Co - DIRECTORA GENERAL
MN:14025 MP:20337
03694641-APN-DGA#ANMAT



Después de una única administración oral (400 mg) de Delafloxacino a sujetos con insuficiencia renal leve (TFGe=51-80 mL/min/1.73 m²), moderada (TFGe = 31-50 mL / min / 1.73 m²), o grave (TFGe = 15- 29 mL / min / 1.73 m²) insuficiencia renal, la exposición total media (AUCt) de Delafloxacino fue aproximadamente 1.5 veces mayor para sujetos con insuficiencia renal moderada y grave en comparación con sujetos sanos, mientras que la exposición sistémica total de Delafloxacino en sujetos con insuficiencia renal leve fue comparable con los sujetos sanos.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe = 31-50 mL / min / 1.73 m²) o grave (TFGe = 15-29 mL / min / 1.73 m²) o ESRD en hemodiálisis, se produjo la acumulación del vehículo intravenoso SBECD. La exposición sistémica media (AUC) aumentó 2 veces, 5 veces, 7.5 veces y 27 veces para pacientes con deterioro moderado, deterioro severo, ESRD en hemodiálisis que recibieron Delafloxacino por Vía Intravenosa 1 hora antes y 1 hora después de la hemodiálisis, respectivamente, en comparación con el grupo de control saludable. En sujetos con ESRD sometidos a hemodiálisis, SBECD se dializa con un aclaramiento de 4.74 L / h. Al practicar la hemodiálisis 1 hora después de la infusión de Delafloxacino en sujetos con ESRD, la fracción media de SBECD recuperada en el dializado fue del 56.1% en aproximadamente 4 horas.

Pacientes geriátricos

Tras la administración oral única de 250 mg de Delafloxacino (aproximadamente 0.6 veces la dosis oral recomendada aprobada), los valores medios de C_{max} y AUC[∞] de Delafloxacino en sujetos ancianos (≥ 65 años) fueron aproximadamente un 35% mayores en comparación con los valores obtenidos en adultos jóvenes (18 a 40 años). Esta diferencia no se considera clínicamente relevante. Un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con ABSSSI no mostró un impacto significativo de la edad en la farmacocinética de Delafloxacino.

Pacientes masculinos y femeninos

Tras la administración oral única de 250 mg de Delafloxacino (aproximadamente 0.6 veces la dosis oral recomendada aprobada), los valores medios de C_{max} y AUC[∞] de Delafloxacino en sujetos varones fueron comparables con los de las mujeres. Los resultados de un análisis farmacocinético de la población mostraron que las mujeres tienen un AUC 24% menor que los hombres. Esta diferencia no se considera clínicamente relevante.

Estudios de Interacción Medicamentosa

Enzimas Metabolizadoras de Medicamentos

Delafloxacino en concentraciones clínicamente relevantes no inhibe las isoformas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4 / 5 del citocromo P450 *in vitro* en microsomas hepáticos humanos. A una concentración de Delafloxacino (500 μM) muy superior a las exposiciones clínicamente relevantes, la actividad de CYP2E1 se vio incrementada.

En hepatocitos humanos, Delafloxacino no mostró potencial para la inducción *in vitro* de CYP1A2, 2B6, 2C19 o 2C8, pero fue un inductor leve de CYP2C9 a una concentración de 100 μM y CYP3A4 a una concentración clínicamente relevante. La administración de 450 mg de Delafloxacino cada 12 horas durante 5 días a sujetos masculinos y femeninos sanos (n = 22) antes y durante el día 6 con una dosis única oral de 5 mg de Midazolam (un sustrato sensible de CYP3A) no afectó la C_{max} y los valores de AUC para Midazolam o 1-hidroxi Midazolam en comparación con la administración de Midazolam de forma individual.

Transportadores

Delafloxacino no resultó ser un inhibidor de los siguientes transportadores hepáticos y renales *in vitro* a concentraciones clínicamente relevantes: MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, OCT1 y OCT2. Delafloxacino no resultó ser un sustrato de OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 u OATP. Se demostró que Delafloxacino es un sustrato de P-gp y BCRP *in vitro*. Se desconoce la relevancia clínica de la administración conjunta de Delafloxacino e inhibidores de P-gp y/o BCRP.

EUROFARMA ARGENTINA S.A.
FARM. VALERIA MAURO
Co-DIRECTORA TÉCNICA
MN.14025 MP:20337
IF 2019-03694641-APN-DGA#ANMAT

Microbiología**Mecanismo de acción**

Delafloxacino pertenece a la clase de fármacos antibacterianos fluoroquinolonas y es de naturaleza aniónica. La actividad antibacteriana de Delafloxacino se debe a la inhibición de las enzimas topoisomerasa IV y ADN girasa (topoisomerasa II) bacterianas que se requieren para la replicación, la transcripción, la reparación y la recombinación del ADN bacteriano. Delafloxacino exhibe una actividad bactericida dependiente de la concentración frente a bacterias grampositivas y gramnegativas *in vitro*.

Resistencia

La resistencia a las fluoroquinolonas, incluida la Delafloxacino, puede ocurrir debido a mutaciones en regiones definidas de las enzimas bacterianas diana, la topoisomerasa IV y la ADN girasa conocidas como regiones determinantes de la resistencia a quinolonas (QRDR), o mediante el flujo de salida alterado.

Las fluoroquinolonas, que incluyen Delafloxacino, tienen una estructura química y un mecanismo de acción diferentes en relación con otras clases de compuestos antibacterianos (por ejemplo, aminoglucósidos, macrólidos, β -lactamas, glicopéptidos, tetraciclinas y oxazolidinonas).

La resistencia *in vitro* a la Delafloxacino se desarrolla por mutaciones de pasos múltiples en los QRDR de bacterias grampositivas y gramnegativas. Los mutantes resistentes a Delafloxacino se seleccionaron *in vitro* a una frecuencia $<10^{-9}$.

Aunque se ha observado resistencia cruzada entre Delafloxacino y otros agentes antibacterianos de clase fluoroquinolona, algunos aislados resistentes a otros agentes antibacterianos de clase fluoroquinolona pueden ser susceptibles a Delafloxacino.

Actividad antimicrobiana

Delafloxacino ha demostrado ser activo contra la mayoría de los aislamientos de los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas.

Bacterias aeróbicas**Bacterias Gram-positivas**

Staphylococcus aureus (incluidas las cepas resistentes a Meticilina y sensible a Meticilina)

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus lugdunensis

Streptococcus pyogenes

Streptococcus agalactiae

Streptococcus Grupo *anginosus* (incluidos *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*)

Enterococcus faecalis

Bacterias Gram-negativas

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Enterobacter cloacae

Pseudomonas aeruginosa

Los siguientes datos *in vitro* están disponibles, pero se desconoce su importancia clínica. Al menos el 90 por ciento de las siguientes bacterias exhiben una concentración inhibidora mínima (CIM) *in vitro* menor o igual al punto crítico susceptible de la Delafloxacino contra aislados de un género o grupo de organismos similar. Sin embargo, la eficacia de Delafloxacino en el tratamiento de infecciones clínicas causadas por estas bacterias no se ha establecido en ensayos clínicos adecuados y bien controlados.

Bacterias aeróbicas**Bacterias grampositivas**

Streptococcus dysgalactiae

Bacterias gramnegativas

Enterobacter aerogenes

Haemophilus parainfluenzae

EUROFARMA ARGENTINA S.A.
FARM. VALERIA MAURO
Co - DIRECTORA TECNICA
MN:14025 MP:20337

IF-2019-03694641-APN-DGA#ANMAT

Klebsiella oxytoca
Proteus mirabilis

Métodos de prueba de susceptibilidad

En caso estuviese disponible, el laboratorio de microbiología clínica debe proporcionar informes acumulativos de los resultados de las pruebas de susceptibilidad *in vitro* para los antimicrobianos utilizados en hospitales locales y áreas de práctica como informes periódicos que describen el perfil de susceptibilidad de los patógenos nosocomiales y adquiridos en la comunidad. Estos informes podrán ayudar en la elección de un fármaco antibacteriano apropiado para el tratamiento.

Técnicas de dilución

Los métodos cuantitativos se usan para determinar la CIM. Estas CIM brindan estimaciones de la susceptibilidad bacteriana a los compuestos antimicrobianos. Las CIM deben determinarse utilizando un método de prueba estandarizado (caldo y / o agar). Los valores CIM deben interpretarse de acuerdo con los criterios proporcionados en la Tabla 2.

Técnicas de Difusión

Los métodos cuantitativos que requieren la medición de los diámetros de zona también pueden proporcionar estimaciones reproducibles de la susceptibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos. El tamaño de la zona debe determinarse utilizando un método de prueba estandarizado. Este procedimiento utiliza discos de papel impregnados con 5 mcg de Delafloxacino para evaluar la susceptibilidad de las bacterias a la Delafloxacino. Los puntos de corte de difusión de disco se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2. Criterios de interpretación de la prueba de susceptibilidad para Delafloxacino

Patógeno	Concentraciones inhibitorias mínimas (mcg / mL)			Difusión en disco (Diámetro de zona en mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistente a la Meticilina y a los aislados susceptibles a la Meticilina)	≤ 0,25	0,5	≥ 1	≥ 23	20-22	≤ 19
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	≤ 0,25	0,5	≥ 1	≥ 24	21-23	≤ 20
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^a	≤ 0,06	-	-	≥ 20	-	-
<i>Streptococcus agalactiae</i>	≤ 0,06	0,12	≥ 0,25	-	-	-
<i>Streptococcus anginosus</i> Grupo ^{a, b}	≤ 0,06	-	-	≥ 25	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	≤ 0,12	0,25	≥ 0,5	≥ 21	19-20	≤ 18
Enterobacteriaceae ^c	≤ 0,25	0,5	≥ 1	≥ 22	19-21	≤ 18
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 0,5	1	≥ 2	≥ 23	20-22	≤ 19

S = Susceptible; I = Intermedio; R = Resistente

^a La ausencia actual de aislados resistentes impide definir cualquier resultado que no sea "Susceptible". Los aislamientos que producen resultados de CIM distintos de "Susceptible" deben enviarse a un laboratorio de referencia para realizar más pruebas.

^b incluye: *S. anginosus*, *S. constellatus* y *S. intermedius*

^c solo *E. coli*, *K. pneumoniae* y *E. cloacae*.

Un resultado de *Susceptible* (S) indica que es probable que el fármaco antimicrobiano inhiba el crecimiento del patógeno si el medicamento antimicrobiano alcanza la concentración generalmente alcanzable en el sitio de la infección. Un resultado de *Intermedio* (I) indica que el resultado debe considerarse equivocado, y si el microorganismo no es completamente susceptible a medicamentos alternativos clínicamente viables, la prueba debe repetirse. Esta categoría implica una posible aplicabilidad clínica en sitios corporales donde el fármaco se halla fisiológicamente

concentrado o en situaciones donde se puede utilizar una alta dosis del fármaco. Esta categoría también proporciona una zona de amortiguación que evita que pequeños factores técnicos no controlados causen discrepancias importantes en la interpretación. Un resultado de Resistente (R) indica que es poco probable que el fármaco antimicrobiano inhiba el crecimiento del patógeno si el fármaco antimicrobiano alcanza la concentración generalmente alcanzable en el sitio de la infección y, por lo tanto, otra terapia debe ser seleccionada.

Control de calidad

Los procedimientos para la prueba de susceptibilidad estandarizados requieren el uso de controles de laboratorio para monitorear y asegurar la exactitud y precisión de los suministros y reactivos usados en el ensayo, y las técnicas de los individuos que realizan la prueba. El polvo estándar de Delafloxacino debe proporcionar el siguiente rango de valores de CIM anotados en la Tabla 2. Para la técnica de difusión que utiliza el disco de Delafloxacino de 5 mcg, se deben obtener los criterios de la Tabla 3.

Tabla 3. Rangos de control de calidad aceptables para Delafloxacino

	Concentraciones inhibitorias mínimas (mcg / mL)	Difusión en disco (Diámetro de zona en mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,001-0,008	No aplicable
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	No aplicable	32-40
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0,015-0,12	No aplicable
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,004-0,0015	29-36
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,008-0,03	28-35
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0,12-0,5	23-29
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49427	0,00025-0,001	40-51

ATCC = Colección Americana de Cultivos Tipo

Datos preclínicos de seguridad.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo con Delafloxacino.

Delafloxacino no resultó mutagénica en el ensayo de mutación bacteriana inversa (Ames), y no fue clastogénica en la prueba de micronúcleos de médula ósea de ratón a ≥ 15 veces la exposición al plasma humano, estimada en base al AUC. En un ensayo de clastogenicidad in vitro utilizando linfocitos humanos aislados, la Delafloxacino resultó negativa en incubaciones cortas (~ 3 horas) y, a altas concentraciones citotóxicas ($> 1,0$ mM), fue positiva en una incubación larga (~ 19 horas).

Delafloxacino no afectó la fertilidad de ratas macho y hembra hasta la dosis intravenosa más alta probada (120 mg / Kg / día). Las ratas hembra se dosificaron 2 semanas antes del apareamiento y hasta el día 7 de gestación y las ratas macho se trataron durante 28 días antes del apareamiento y por un periodo posterior, sumando un total de 58-59 días. Se calculó que el AUC en ratas macho y hembra (no embarazadas y embarazadas) a 120 mg / Kg / día de Delafloxacino intravenosa es aproximadamente 5 veces la exposición al plasma humano estimada basada en el AUC en estudios de toxicología intravenosa en ratas, uno de los cuales fue un estudio de 2 semanas que utilizó un vehículo para la Delafloxacino diferente al del estudio de fertilidad, y otro fue un estudio de 8 días en ratas no embarazadas y gestantes (día 13 de la gestación) que uso el mismo vehículo para Delafloxacino y el del estudio de fertilidad.

**Toxicología Animal y / o Farmacología**

Los antibacterianos fluoroquinolónicos se asocian con cambios degenerativos en el cartilago articular y la artropatía en animales esqueléticamente inmaduros. En un estudio realizado con comprimidos en perros, la cabeza femoral de una de las 3 dosis altas (480 mg/Kg/día) presentó una degeneración focal mínima del cartilago articular superficial y una pequeña hendidura focal en el cartilago articular. No se examinaron otras articulaciones.

Estudios Clínicos**Infecciones bacterianas agudas de la piel y de estructuras de la piel**

Un total de 1510 adultos con infecciones bacterianas agudas de la piel y de estructuras de la piel (ABSSSI) se aleatorizaron en 2 ensayos multicéntricos, multinacionales, a doble ciego, de doble simulación, de no inferioridad. El ensayo 1 comparó Delafloxacino 300 mg por Infusión Intravenosa cada 12 horas con el comparador. En el ensayo 2, los pacientes recibieron Delafloxacino 300 mg por Infusión Intravenosa cada 12 horas por 6 dosis y luego cambiaron de forma obligatoria a Delafloxacino oral 450 mg cada 12 horas. En ambos estudios, el comparador fue la combinación intravenosa de Vancomicina 15 mg / Kg de peso corporal real y Aztreonam. La terapia con Aztreonam se interrumpió por no identificar patógenos Gram-negativos en los cultivos iniciales.

En el ensayo 1, 331 pacientes con ABSSSI fueron aleatorizados con Delafloxacino y 329 pacientes fueron aleatorizados con Vancomicina más Aztreonam. Los pacientes en este ensayo presentaron las siguientes infecciones: celulitis (39%), infección de herida (35%), absceso cutáneo mayor (25%) e infección por quemaduras (1%). La superficie total media de la lesión infectada, medida por planimetría digital, fue de 307 cm². La edad promedio de los pacientes fue de 46 años (rango de 18 a 94 años). Los pacientes fueron predominantemente varones (63%) y blancos (91%); el 32% tenía un IMC \geq 30 Kg / m². La población estudiada en el ensayo 1 incluyó una distribución de pacientes con comorbilidades asociadas, como hipertensión (21%), diabetes (9%) e insuficiencia renal (16%, 0.2% con insuficiencia renal grave o ESRD).

El 55% de los pacientes informaron antecedentes actuales o recientes de abuso de drogas, incluido el abuso de drogas por vía IV. La bacteriemia se documentó al inicio del estudio en el 2% de los pacientes.

En el ensayo 2, 423 pacientes fueron aleatorizados con Delafloxacino y 427 pacientes fueron aleatorizados con Vancomicina más Aztreonam. Los pacientes en este ensayo tuvieron las siguientes infecciones: celulitis (48%), infección de heridas (26%), absceso cutáneo mayor (25%) e infección por quemaduras (1%). La superficie total media de la lesión infectada, medida por planimetría digital, fue de 353 cm². La edad promedio de los pacientes fue de 51 años (rango de 18 a 93 años). Los pacientes fueron predominantemente varones (63%) y blancos (83%); y el 50% tenía un IMC \geq 30 Kg/m². La población estudiada en el ensayo 2 incluyó una distribución de pacientes con comorbilidades asociadas, como hipertensión (31%), diabetes (13%) e insuficiencia renal (16%, 0.2% con insuficiencia renal grave o ESRD). El 30% de los pacientes informaron antecedentes actuales o recientes de abuso de drogas, incluido el abuso de drogas por vía IV. La bacteriemia se documentó al inicio del estudio en el 2% de los pacientes.

En ambos ensayos, la respuesta clínica objetiva se definió a las 48 a 72 horas después del inicio del tratamiento como una disminución del 20% o más en el tamaño de la lesión, según lo determinado por la planimetría digital del borde anterior del eritema. La Tabla 4 resume las tasas de respuesta clínica objetiva en ambos ensayos.

EUROFARMA ARGENTINA S.A.
FARM. I.F. 2019-03694641-APN-DGA#ANMAT

Co - DIRECTORA TÉCNICA
MN:14025 MP:20837

Tabla 4. Respuesta clínica a las 48-72 horas * en la población ITT con ABSSSI en el ensayo 1 y 2

Ensayo	Delafloxacino (300 mg IV)	Vancomicina 15 mg/ Kg + Aztreonam	Diferencia de tratamiento † (IC de 95%, a un par)
Ensayo 1			
Total, n	331	329	
Respuesta, n (%)	259 (78,2%)	266 (80,9%)	-2,6 (-8,8 ; 3,6)
Ensayo 2			
Total, N	423	427	
Respuesta, n/N (%)	354 (83,7%)	344 (80,6%)	3,1 (-2,0 ; 8,3)

IC = Intervalo de confianza; ITT = Intento de tratar e incluye a todos los pacientes aleatorizados.

* La respuesta clínica objetiva se definió como una disminución del 20% o más en el tamaño de la lesión determinada por planimetría digital del borde anterior del eritema 48-72 horas después del inicio del tratamiento sin ninguna razón de fracaso (menos del 20% de reducción en el tamaño de la lesión), administración de terapia antibacteriana de rescate, uso de otro procedimiento antibacteriano o quirúrgico para tratar por falta de eficacia o muerte).

Los pacientes "desaparecidos" fueron tratados como fracasos.

† Diferencia de tratamiento, expresada como porcentaje, e IC según el método de Miettinen y Nuriminen sin estratificación.

En ambos ensayos, se realizó una evaluación del investigador de la respuesta en el seguimiento (día 14 ± 1) en las poblaciones de ITT y CE. El éxito se definió como "cura + mejoría", donde los pacientes presentaron una resolución completa o cercana de los signos y síntomas, sin necesidad de más antibacterianos. Las tasas de éxito en las poblaciones ITT y CE se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Éxito evaluado por el investigador en la visita de seguimiento en la Población ABSSSI -ITT y la Población CE en el ensayo 1 y 2.

Ensayo	Delafloxacino (300 mg IV)	Vancomicina 15 mg/Kg + Aztreonam	Diferencia de tratamiento † (IC de 95%, a un par)
Ensayo 1			
Éxito *, n/N (%) ITT	270/331 (81,6%)	274/329 (83,3%)	-1,7 (-7,6 ; 4,1)
Éxito*, n/N (%) CE	232/240 (96,7%)	238/244 (97,5%)	-0,9 (-4,3 ; 2,4)
Ensayo 2			
Éxito*, n / N (%) ITT	369/423 (87,2%)	362/427 (84,8%)	2,5 (-2,2 ; 7,2)
Éxito*, n/N (%) CE	339/353 (96,0%)	319/329 (97,0%)	-0,9 (-3,9 ; 2,0)

IC = intervalo de confianza; ITT = intención de tratar e incluye a todos los pacientes aleatorizados; CE = clínicamente evaluable, consistió en todos los pacientes con ITT que tenían un diagnóstico de ABSSSI, que recibieron al menos el 80% de las dosis esperadas del fármaco del estudio, que no tenían ninguna desviación del protocolo que pudiera afectar la evaluación de la eficacia y que tuvieron una evaluación del investigador en la visita de seguimiento.

* El éxito fue definido como "cura + mejoría" cuando los pacientes presentaron una resolución completa o cercana de los signos y síntomas sin necesitar más antibacterianos.

† Diferencia de tratamiento, expresada como porcentaje, e IC según el método de Miettinen y Nuriminen sin estratificación.

Seis pacientes con Delafloxacino presentaban bacteremia basal por *S. aureus* con ABSSSI. Cinco de estos 6 pacientes (83.3%) respondieron clínicamente entre las 48 y 72 horas y 5/6 (83.3%) se consideraron éxito clínico para ABSSSI en el día 14 ± 1. Dos pacientes con Delafloxacino

INMISIBIL

presentaban bacteremia gramnegativa inicial (*K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*), y ambos respondieron clínicamente y con éxito.

Las evaluaciones del investigador de las tasas de éxito clínico también fueron similares entre los grupos de tratamiento en el seguimiento posterior (LFU, día 21-28).

La respuesta clínica objetiva y el éxito evaluado por el investigador mediante los patógenos iniciales del sitio de infección primaria o hemo cultivos para la población de pacientes con ITT microbiológica (MITT) reunidos en el Ensayo 1 y el Ensayo 2 se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Resultados por patógeno inicial (agrupado en el ensayo 1 y el ensayo 2, población MITT*)

Patógeno	Respuesta clínica * a las 48-72 horas		Éxito evaluado por el investigador b en el seguimiento	
	Delafloxacino n/N (%)	Comparador n/N (%)	Delafloxacino n/N (%)	Comparador n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	271/319 (85,0)	269/324 (83,0)	275/319 (86,2)	269/324 (83,0)
sensible a Meticilina ^c	149/177 (84,2)	148/183 (80,9)	154/177 (87,0)	153/183 (83,6)
resistente a Meticilina ^c	125/144 (86,8)	121/141 (85,8)	122/144 (84,7)	116/141 (82,3)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/23 (73,9)	9/18 (50,0)	21/23 (91,3)	16/18 (88,9)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	11/15 (73,3)	7/8 (87,5)	13/15 (86,7)	7/8 (87,5)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	10/14 (71,4)	9/12 (75,0)	12/14 (85,7)	11/12 (91,7)
<i>Streptococcus anginosus</i> Grupo	59/64 (92,2)	55/61 (90,2)	54/64 (84,4)	47/61 (77,0)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	8/11 (72,7)	6/9 (66,7)	10/11 (90,9)	8/9 (88,9)
<i>Enterococcus faecalis</i>	11/11 (100,0)	12/16 (75,0)	9/11 (81,8)	14/16 (87,5)
<i>Escherichia coli</i>	12/14 (85,7)	16/20 (80,0)	12/14 (85,7)	18/20 (90,0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	10/14 (71,4)	8/11 (72,7)	12/14 (85,7)	10/11 (90,9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19/22 (86,4)	22/23 (95,7)	20/22 (90,9)	21/23 (91,3)
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	9/11			

^a La respuesta clínica objetiva se definió como una disminución del 20% o más del tamaño de la lesión, según se determinó por planimetría del borde anterior del eritema a las 48-72 horas del inicio del tratamiento

^b El éxito evaluado por el investigador se definió como una resolución completa o cercana de los signos y síntomas, sin necesidad de más antibacterianos en la visita de seguimiento (día 14±1).

*La ITT microbiológica (MITT) consistió en todos los pacientes aleatorizados que tenían identificado un patógeno inicial que se sabe es causante ABSSSI.

^c La discrepancia en los números totales se debe a que múltiples sujetos presentaron tanto SARM como aislados de MSSA.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Delafloxacino comprimido

Administre Delafloxacino al menos 2 horas antes o 6 horas después de antiácidos que contienen Magnesio o Aluminio, o con Sucralfato, o con Cationes Metálicos (como Hierro o con preparaciones multivitamínicas que contengan Zinc o Hierro, o con comprimidos de didanosina buffereados para Suspensión Oral o Polvo Pediátrico para Solución Oral. Delafloxacino comprimidos se puede tomar con o sin alimentos.

Si los pacientes omiten una dosis, deben tomarla tan pronto como sea posible en cualquier momento hasta 8 horas antes de su próxima dosis programada. Si quedan menos de 8 horas antes de la siguiente dosis, espere hasta la próxima dosis programada.

ORIGINAL

Delafloxacino Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

No administre Delafloxacino Polvo Liofilizado para Solución Inyectable con cualquier solución que contenga cationes multivalentes, por ejemplo, Calcio y Magnesio, a través de la misma Vía Intravenosa. No infundir Delafloxacino Polvo Liofilizado para Solución Inyectable concomitantemente con otros medicamentos.

Régimen de dosificación recomendado

Para el tratamiento de adultos con ABSSSI, el régimen de dosificación recomendado de Delafloxacino es el siguiente:

- Administrar 300 mg de Delafloxacino Polvo Liofilizado para Solución Inyectable cada 12 horas durante 60 minutos por Infusión Intravenosa durante 5 a 14 días, o
- Administrar 300 mg de Delafloxacino Polvo Liofilizado para Solución Inyectable cada 12 horas durante 60 minutos mediante Infusión Intravenosa, luego cambiar a un comprimido de Delafloxacino de 450 mg por Vía Oral cada 12 horas, según el criterio del médico, por una duración total de 5 a 14 días, o
- Administrar un comprimido de 450 mg de Delafloxacino por Vía Oral cada 12 horas durante una duración total de 5 a 14 días.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal

En la Tabla 7, ver líneas abajo, se describe la modificación de la dosis en función de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) que se recomienda en pacientes con insuficiencia renal. Es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (TFGe 15-29 mL / min / 1.73 m²).

En pacientes con insuficiencia renal grave que reciben Delafloxacino por Vía Intravenosa, se debe monitorizar estrechamente los niveles de creatinina sérica y la TFGe. Si el nivel de creatinina sérica aumenta, considere cambiar a Delafloxacino comprimidos. Suspender Delafloxacino si la TFGe disminuye a <15 mL / min / 1.73 m².

Tabla 7. Ajuste de la dosis de Delafloxacino en pacientes con insuficiencia renal

Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) (mL / min / 1,73 m ²) ^a	Régimen de dosificación recomendado ^c	
	Delafloxacino comprimidos	Delafloxacino Polvo Liofilizado para Solución Inyectable ^b
30 - 89	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste de dosis
15-29	Sin ajuste de dosis	200 mg cada 12 horas ○ 200 mg cada 12 horas, luego <i>cambiar</i> a un comprimido de Delafloxacino de 450 mg por Vía Oral cada 12 horas según criterio del médico
Enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) (<15), incluidos los pacientes en hemodiálisis (HD)	No recomendado ^d	

a. Según se calculó usando la ecuación de TFGe de MDRD de la siguiente manera: TFGe (mL / min / 1,73m²) = 175 x (creatinina sérica)^{-1.154} x (edad)^{-0.203} x (0.742 si es mujer) x (1.212 si es afroamericano)

b. Todas las dosis de delafloxacino se administran por Infusión Intravenosa durante 60 minutos

c. Para una duración total de tratamiento de 5 a 14 días

d. No se recomienda debido a que la información es suficiente para proporcionar recomendaciones de dosificación

Preparación y administración de Delafloxacino Polvo Liofilizado para Solución Inyectable
Reconstitución y Dilución

1. Delafloxacino debe reconstituirse y luego diluirse en condiciones asépticas. Reconstituya el polvo en el vial de Delafloxacino usando 10.5 ml de Dextrosa inyectable al 5% (D5W) o solución

Valeria Hasso
CO DT
MN: 14025
Página 19 de 169

de Cloruro de Sodio al 0,9% para cada vial de 300 mg. Agite el vial vigorosamente hasta que los contenidos se disuelvan por completo. El vial reconstituido contiene 300 mg por cada 12 mL (25 mg / mL) de Delafloxacino como una solución transparente de color amarillo a ámbar.

2. La solución reconstituida debe diluirse a un volumen total de 250 mL usando Cloruro de Sodio al 0.9% o D5W para alcanzar una concentración de 1.2 mg / mL, antes de la administración. Prepare la dosis requerida para la Infusión Intravenosa extrayendo el volumen apropiado del vial reconstituido según la Tabla 8 a continuación:

Tabla 8. Preparación de dosis de Delafloxacino

Dosis de Delafloxacino Polvo Liofilizado para Solución Inyectable	Volumen de solución reconstituida a retirar
300 mg	12 mL
200 mg	8 mL

3. Transferir asépticamente el volumen requerido de solución reconstituida Delafloxacino del vial a una bolsa intravenosa para lograr un volumen de 250 mL de solución de infusión. Deseche cualquier parte no utilizada de la solución reconstituida.

4. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

Almacenamiento de la solución Reconstituida y la solución Diluida

Los viales reconstituidos como se describe más arriba deben ser almacenados refrigerados entre 2°C a 8°C o a temperatura ambiente controlada entre 20° a 25°C por hasta 24 horas. No congelar.

Una vez diluido en la bolsa intravenosa, como se describe arriba, Delafloxacino debe almacenarse refrigerado entre 2°C a 8°C o a temperatura ambiente controlada entre 20° a 25°C por hasta 24 horas. No congelar.

Administración

Luego de la reconstitución y dilución, administrar Delafloxacino por infusión intravenosa, con un tiempo de infusión total de 60 minutos. No se ha establecido la compatibilidad de Delafloxacino reconstituido con medicamentos intravenosos, aditivos y u otras sustancias que no sea D5W o cloruro de sodio 0,9% para inyección. Si se usa una vía intravenosa común para administrar otros medicamentos además de Delafloxacino, la línea debe enjuagarse antes y después de cada infusión de Delafloxacino con inyección de cloruro de sodio al 0.9% o D5W.

CONTRAINDICACIONES

Delafloxacino está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Delafloxacino o cualquier fármaco antibacteriano de la clase de las fluoroquinolonas, o cualquiera de los componentes de Delafloxacino.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones adversas graves incapacitantes y potencialmente irreversibles incluyendo tendinitis y ruptura de tendón, neuropatía periférica y efectos sobre el sistema nervioso central

Las fluoroquinolonas se han asociado con reacciones adversas graves incapacitantes y potencialmente irreversibles de diferentes sistemas corporales que pueden producirse de manera concomitante en el mismo paciente. Las reacciones adversas más comunes incluyen tendinitis, rotura de tendón, artralgia, mialgia, neuropatía periférica y efectos sobre el sistema nervioso central (alucinaciones, ansiedad, depresión, insomnio, dolores de cabeza intensos y confusión). Estas

reacciones pueden ocurrir dentro de unas horas o semanas después de comenzar el tratamiento con una fluoroquinolona. Los pacientes de cualquier edad o sin factores de riesgo preexistentes han experimentado estas reacciones adversas. Suspenda Delafloxacino inmediatamente ante los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave. Además, evite el uso de fluoroquinolonas, incluido Delafloxacino, en pacientes que hayan experimentado cualquiera de estas reacciones adversas graves asociadas con las fluoroquinolonas.

Tendinitis y ruptura de tendón

Las fluoroquinolonas se han asociado con un mayor riesgo de tendinitis y ruptura de tendón en todas las edades. Esta reacción adversa con mayor frecuencia involucra el tendón de Aquiles. También se ha reportado en los músculos del manguito rotador (hombro), la mano, el bíceps, el pulgar y otros tendones. La tendinitis o la rotura de tendón pueden ocurrir dentro de las horas o días posteriores al inicio de tratamiento con fluoroquinolona, o hasta varios meses después de completar la terapia con fluoroquinolona. La tendinitis y la ruptura de tendón pueden ocurrir bilateralmente.

Este riesgo de desarrollar tendinitis asociada a fluoroquinolonas y la ruptura de tendones aumenta en pacientes mayores de 60 años, en pacientes que toman corticosteroides y en pacientes con trasplante de riñón, corazón y pulmón. Otros factores que pueden aumentar de forma independiente el riesgo de ruptura de tendón incluyen actividad física extenuante, insuficiencia renal y trastornos previos del tendón, como es el caso de la artritis reumatoide. La tendinitis y la ruptura de tendón también se han producido en pacientes que toman fluoroquinolonas que no tienen los factores de riesgo anteriores.

Suspenda Delafloxacino inmediatamente si el paciente experimenta dolor, hinchazón, inflamación o ruptura de un tendón. Aconseje a los pacientes que, al primer signo de dolor en los tendones, hinchazón o inflamación, interrumpan la administración de Delafloxacino, eviten el ejercicio y el uso del área afectada, y se comuniquen inmediatamente con su médico para cambiar a un medicamento antimicrobiano distinto a las quinolonas. Evite Delafloxacino en pacientes que tienen antecedentes de trastornos de los tendones o que han sufrido tendinitis o ruptura de los tendones.

Neuropatía periférica

Las fluoroquinolonas se han asociado con un mayor riesgo de neuropatía periférica. Se han notificado casos de polineuropatía axonal sensorial o sensoriomotora que afecta a los axones pequeños y/o grandes; dando lugar a parestesias, hipoestésias, disestésias y debilidad en pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluido Delafloxacino.

Los síntomas pueden aparecer poco después del inicio de las fluoroquinolonas y pueden ser irreversibles en algunos pacientes. Interrumpir Delafloxacino inmediatamente si el paciente experimenta síntomas de neuropatía periférica que incluyan dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento y / o debilidad u otras alteraciones de la sensibilidad, como tacto ligero, dolor, temperatura, sensación de posición, sensación vibratoria y / o fuerza motriz para minimizar el desarrollo de una condición irreversible. Evite las fluoroquinolonas, incluido Delafloxacino en pacientes que hayan experimentado previamente neuropatía periférica.

Reacciones adversas psiquiátricas

Efectos sobre el sistema nervioso central

Las fluoroquinolonas se han asociado con un mayor riesgo de reacciones adversas psiquiátricas, que incluyen psicosis tóxica, alucinaciones o paranoia, depresión o pensamientos o actos suicidas; delirio, desorientación, confusión o alteraciones en la atención; ansiedad, agitación, o nervosismo; insomnio o pesadillas; deterioro de la memoria. Estas reacciones adversas pueden ocurrir después de la primera dosis. Si dichas reacciones ocurren en pacientes que reciben Delafloxacino, este medicamento debe ser suspendido inmediatamente y se deberá proveer las medidas apropiadas.

Reacciones adversas del sistema nervioso central

Las fluoroquinolonas se han asociado con un mayor riesgo de convulsiones, aumento de la presión intracraneal (incluyendo pseudotumor cerebral), mareos y temblores. Igual que con todas las

Valeria Olano
CO-DT
MN: 14025
HP: 20337



fluoroquinolonas, se deberá usar Delafloxacino cuando los beneficios del tratamiento superan los riesgos en pacientes con trastornos conocidos o sospechados del SNC (p. Ej., Arteriosclerosis cerebral grave, epilepsia) o en presencia de otros factores de riesgo que pueden predisponer a convulsiones o disminuir el umbral convulsivo. Si dichas reacciones ocurren en pacientes que reciben Delafloxacino, este medicamento debe ser suspendido inmediatamente y se deberá proveer las medidas apropiadas.

Exacerbación de miastenia gravis

Las fluoroquinolonas tienen actividad de bloqueo neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis. Se han asociado reacciones adversas graves posteriores a la comercialización, que incluyen la muerte y la necesidad de asistencia respiratoria, con el uso de fluoroquinolonas en personas con miastenia gravis. Se debe evitar Delafloxacino en pacientes con antecedentes conocidos de miastenia gravis.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente fatales, algunas después de la primera dosis, en pacientes que reciben terapia con fluoroquinolona. Algunas reacciones se acompañaron de colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, hormigueo, edema faríngeo o facial, disnea, urticaria y picazón. Se han informado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que recibieron Delafloxacino. Estas reacciones pueden ocurrir después de la primera dosis o dosis posteriores de Delafloxacino. Suspenda Delafloxacino ante la primera aparición de una erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Diarrea asociada a Clostridium difficile

Se ha notificado diarrea asociada a Clostridium difficile (DACD) en usuarios de casi todos los fármacos antibacterianos sistémicos, incluyendo Delafloxacino, con una gravedad que va desde diarrea leve hasta colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos puede alterar la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de *C. difficile*. *C. difficile* produce toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo de CDAD. Las cepas de *C. difficile* que producen hipertoxina causan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antibacteriana y pueden requerir una colectomía. Se deberá considerar la presencia de CDAD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibacterianos. Se requiere el seguimiento cuidadoso de la historia médica del paciente, ya que se ha informado que CDAD puede ocurrir después de 2 meses o más de la administración de agentes antibacterianos. Si se sospecha o se confirma CDAD, el uso del antibacteriano en curso no dirigido contra *C. difficile* debe interrumpirse, si fuese posible. Se deberán instituir las medidas apropiadas, como el manejo de líquidos y electrolitos, la suplementación con proteínas, el tratamiento antibacteriano de *C. difficile* y la evaluación quirúrgica, según lo indicado clínicamente.

Desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos

Es poco probable que la prescripción de Delafloxacino en ausencia de una infección bacteriana probada o de gran sospecha proporcione beneficios al paciente e incrementa el riesgo de desarrollar bacterias resistentes a los antibióticos.

Alteraciones de la glucosa en sangre

Las fluoroquinolonas se han asociado con alteraciones de la glucosa en sangre, incluyendo hiperglucemia e hipoglucemia sintomática, generalmente en pacientes diabéticos recibiendo tratamiento concomitante con un agente hipoglucemiante oral (p. ej. gliburida) o con insulina. En estos pacientes, es recomendado monitoreo cuidadoso de la glucosa en sangre. Se han notificado casos graves de hipoglucemia que resultan en coma o muerte con otras fluoroquinolonas. Si una reacción hipoglucemiante ocurre en un paciente en tratamiento con Delafloxacino, discontinuar Delabaxi e iniciar la terapia apropiada inmediatamente.

Valeria Arco
CIF-2019-03694641-APN-DGA#ANMAT
MN: 14023

EmbarazoResumen de Riesgos

Los datos disponibles son limitados respecto al uso de Delafloxacino en mujeres embarazadas son insuficientes para informar de un riesgo asociado al fármaco con el incremento de defectos de nacimiento y abortos espontáneos. Al administrar Delafloxacino (como la sal de N-metil glucamina) por Vía Oral a ratas durante el período de organogénesis, no se observaron malformaciones o muerte fetal hasta 7 veces la exposición clínica estimada basada en el AUC. Cuando las ratas fueron dosificadas por Vía Intravenosa al final del embarazo y durante la lactancia, no se observaron efectos adversos en la descendencia a exposiciones que se aproximaban a la exposición clínica intravenosa (IV) según el AUC. Se desconoce el escenario de riesgo de los principales defectos de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de EE. UU., el escenario de riesgo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.

DatosDatos de animales

En estudios embriofetales, la administración oral de Delafloxacino a ratas gestantes durante el período de organogénesis mayor resultó en toxicidad materna y pesos corporales fetales reducidos al aplicar la dosis más alta (1600 mg / Kg / día) y retrasos en la osificación fetal en todas las dosis. No se informaron malformaciones hasta la dosis más alta probada (aproximadamente 7 veces la exposición del plasma humano estimado según la AUC). La dosis más baja, 200 mg / Kg / día (aproximadamente 2.5 veces la exposición del plasma humano, según una estimación basada en el AUC), aún resultó tóxica para el feto, según los retrasos observados durante la osificación. En conejos, una especie que se sabe es extremadamente sensible a la toxicidad materna de los fármacos antibacterianos, no se observó toxicidad en el desarrollo embriofetal hasta la dosis más alta, la cual indujo toxicidad materna (1.6 mg / Kg / día, o aproximadamente 0.01 veces el plasma humano estimado exposición basada en AUC). En un estudio pre- y posnatal en ratas administradas con Delafloxacino por Vía Intravenosa, las ratas preñadas a la dosis más alta probada (120 mg / Kg / día) exhibieron pesos corporales ligeramente más bajos y una longitud de gestación ligeramente más larga que los animales de control. La exposición a esa dosis se estimó en aproximadamente 5 veces la exposición del plasma humano en función de la AUC, según se pudo determinar en un estudio aparte, con un plazo más corto, en una etapa más temprana del embarazo. Los efectos en las crías a esta dosis incluyeron mayor mortalidad durante la lactancia, baja estatura y menor peso corporal, pero no se informaron cambios en el aprendizaje y la memoria, la función sensorial, la actividad locomotora, ni en los hitos del desarrollo ni el rendimiento reproductivo. El nivel sin efecto adverso (NOAEL) para el desarrollo de crías por toxicidad materna en ese estudio fue de 60 mg / Kg / día (aproximadamente 580 mg / día, IV, para un paciente de 60 Kg, o justo por debajo de la dosis IV clínica).

LactanciaResumen de riesgo

No hay datos disponibles sobre la presencia de Delafloxacino en la leche humana, efectos en el lactante o efectos sobre la producción de leche. Delafloxacino se excreta en la leche materna de ratas. Se deben considerar los beneficios del desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre de Delafloxacino y cualquier posible efecto adverso en el niño que amamanta de la madre que recibe Delafloxacino o de la condición materna subyacente.

Datos

Después de una dosis oral única de 20 mg / Kg (aproximadamente 194 mg para una paciente de 60 Kg) de Delafloxacino marcada con carbono 14 en el día posnatal 11, la radioactividad se transfirió a la leche de ratas lactantes. Las tasas de concentración media de radioactividad leche / plasma en las madres a las 4 y 8 horas después de la dosificación fueron de 8.5 y 4.0, respectivamente, y esencialmente a las 24 horas. La tasa de eliminación de radioactividad fue similar en leche y plasma.

Se observó la absorción de fármacos radiactivos en las crías de rata después de la lactancia.

Uso pediátrico

No se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años. No se realizaron estudios pediátricos porque las consideraciones de riesgo-beneficio no respaldan el uso de Delafloxacino para ABSSSI en esta población. Las fluoroquinolonas causan artropatía en animales juveniles.

Uso geriátrico

De los 754 pacientes adultos tratados con Delafloxacino en los ensayos ABSSSI de Fase 3, 111 (15%) eran ≥ 65 años. Las tasas de respuesta clínica a las 48-72 horas en el grupo Delafloxacino (población ITT) en pacientes ≥ 65 años fueron de 75.7% y de 82.3% en pacientes menores de 65 años; las tasas de respuesta del comparador fueron del 71.3% en pacientes ≥ 65 años y del 82.1% en pacientes menores de 65 años.

En la población de seguridad, de los 741 pacientes adultos tratados con Delafloxacino, 110 (16.4%) pacientes ≥ 65 años y 146 (23.1%) pacientes < 65 años experimentaron al menos una reacción farmacológica adversa.

Los pacientes geriátricos presentan un mayor riesgo de desarrollar trastornos graves de tendón, incluida la ruptura de tendón cuando se los trata con fluoroquinolonas. Este riesgo aumenta aún más en pacientes que reciben terapia concomitante con corticosteroides. La tendinitis o la rotura de tendón pueden afectar el tendón de Aquiles, la mano, el hombro u otros tendones y pueden ocurrir durante o después del término de la terapia; en algunos casos, ocurren hasta varios meses después del tratamiento con fluoroquinolona. Se debe tener precaución al prescribir Delafloxacino a pacientes de edad avanzada, especialmente aquellos que toman corticosteroides. Se debe informar a los pacientes sobre esta posible reacción adversa y recomendarles que suspendan Delafloxacino y que se comuniquen con su proveedor de atención médica si aparecen síntomas de tendinitis o rotura de tendón. En sujetos de edad avanzada (≥ 65 años), la C_{max} y la AUC_{∞} media de la Delafloxacino fueron aproximadamente un 35% mayor en comparación con adultos jóvenes, lo que no se considera clínicamente significativo.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis de Delafloxacino en pacientes con insuficiencia hepática.

Deterioro Renal

No es necesario ajustar la dosis de Delafloxacino en pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe 60-89 mL / min / 1.73 m²) o moderada (TFGe 30-59 mL / min / 1.73 m²). La dosis de Infusión Intravenosa IV de Delafloxacino en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe 15-29 mL / min / 1.73 m²) debe reducirse a 200 mg por Vía Intravenosa cada 12 horas; la dosis de Delafloxacino oral en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe 15-29 mL / min / 1.73 m²) es de 450 mg por Vía Oral cada 12 horas. No se recomienda Delafloxacino en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal [ESRD] (TFGe < 15 mL / min / 1.73 m²).

En pacientes con insuficiencia renal grave o ESRD (TFGe < 15 mL / min / 1.73 m²), se produce la acumulación del vehículo intravenoso, el sulfobutileter- β -ciclodextrina (SBECD). Los niveles séricos de creatinina deben controlarse de cerca en pacientes con insuficiencia renal grave que reciben Delafloxacino por Vía Intravenosa. Si aumenta el nivel de creatinina sérica, se debe considerar cambiar a Delafloxacino oral. Si TFGe disminuye a < 15 mL / min / 1.73 m², se debe suspender Delafloxacino.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Por sus efectos sobre el sistema nervioso central: (por ejemplo, convulsiones, mareos, aturdimiento, aumento de la presión intracraneal): informe a los pacientes que se han notificado convulsiones en pacientes que reciben fluoroquinolonas. Indique a los pacientes que notifiquen a su médico antes de tomar este medicamento si tienen antecedentes de convulsiones. Informe a

IF-2019-03694641-APN-DGA#ANMAT

Valeria Macías
CO-DT
NN 14025
Página 24 de 169

los pacientes que deben saber cómo reaccionan ante Delafloxacino antes de conducir un automóvil u operar maquinaria o participar en otras actividades que requieren atención y coordinación mental.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Agentes quelantes: Antiácidos, Sucralfato, Cationes Metálicos, Multivitaminas

Las fluoroquinolonas forman quelatos con los metales alcalinotérreos y cationes de metales de transición. La administración oral de Delafloxacino con antiácidos que contienen Aluminio o Magnesio, o con Sucralfato, o con Cationes Metálicos como Hierro, o con multivitaminas que contienen Hierro o Zinc, o con formulaciones que contienen cationes divalentes y trivalentes (como comprimidos de didanosina buffereados para Suspensión Oral o Polvo Pediátrico para Solución Oral) puede interferir sustancialmente con la absorción de Delafloxacino, dando como resultado concentraciones sistémicas considerablemente más bajas que las deseadas. Por lo tanto, Delafloxacino se debe tomar al menos 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

No hay datos sobre una interacción de Delafloxacino intravenosa con antiácidos orales, Sucralfato, multivitaminas, didanosina o Cationes Metálicos. Sin embargo, Delafloxacino no se debe administrar concomitantemente con ninguna solución que contenga cationes multivalentes, por ejemplo, magnesio, a través de la misma vía Intravenosa.

Interacción con otros antimicrobianos

Los estudios de combinación de fármacos in vitro con Delafloxacino y Aztreonam, Ceftazidima, Colistina, Daptomicina, Linezolid, Meropenem, Tigeciclina, Trimetoprim / Sulfametoxazol y Vancomicina no demostraron ni sinergia ni antagonismo.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves o de una u otra manera importante se discuten con mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Reacciones adversas graves incapacitantes y potencialmente irreversibles.
- Tendinitis y ruptura de tendón.
- Neuropatía periférica.
- Efectos sobre el sistema nervioso central.
- Reacciones de hipersensibilidad.
- Diarrea asociada a *Clostridium difficile*.
- Alteraciones de la glucosa en sangre.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de Delafloxacino no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Se evaluó Delafloxacino en dos ensayos multicéntricos, multinacionales, aleatorizados, a doble ciego, de doble simulación, sin inferioridad (Prueba 1 y Prueba 2) en adultos con ABSSSI. En el ensayo 1, los pacientes recibieron Delafloxacino 300 mg por Infusión Intravenosa cada 12 horas; y en el ensayo 2 los pacientes recibieron Delafloxacino 300 mg por Infusión Intravenosa cada 12 horas por 6 dosis y luego se cambió a Delafloxacino 450 mg comprimidos cada 12 horas. La duración total del tratamiento fue de 5 a 14 días. Las reacciones adversas se evaluaron para 741 pacientes tratados con Delafloxacino y 751 pacientes tratados con fármacos antibacterianos comparadores. La edad promedio de los pacientes tratados con Delafloxacino fue de 49 años, con un rango entre 18 y 94 años; el 15% tenía 65 años o más. Los pacientes tratados con Delafloxacino fueron predominantemente varones (62%) y caucásicos (86%). La población tratada con Delafloxacino incluyó 44% de pacientes obesos (IMC ≥ 30 Kg / m²), 11% con diabetes y 16% con insuficiencia renal inicial (aclaramiento de creatinina calculado menor a 90 mL / min).

Reacciones adversas graves y reacciones adversas que conducen a la muerte o discapacidad APN-DGA#ANMAT

Valeria Mauro
CO-DT
HN: 14025
HP-2023
Página 25 de 169

Se produjeron reacciones adversas graves en 3/741 (0,4%) de los pacientes tratados con Delafloxacino y en 6/751 (0,8%) de los pacientes tratados con el comparador. Delafloxacino se suspendió debido a una reacción adversa en 7/741 (0,9%) pacientes y el comparador se suspendió debido a una reacción adversa en 21/751 (2,8%) pacientes. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia que condujeron a la interrupción del estudio en el grupo Delafloxacino incluyeron urticaria (2/741; 0,3%) e hipersensibilidad (2/74; 0,3%); mientras que las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que condujeron a la interrupción del estudio en el grupo del comparador incluyeron urticaria (5/751; 0,7%), erupción (4/751; 0,5%), hipersensibilidad y extravasación del sitio de infusión (2/751; 0,3%).

Reacciones adversas más comunes

Las reacciones adversas más comunes en pacientes tratados con Delafloxacino fueron náuseas (8%), diarrea (8%), cefalea (3%), elevación de transaminasas (3%) y vómitos (2%). La Tabla 9 enumera las reacciones adversas seleccionadas que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron Delafloxacino en los ensayos clínicos de Fase 3 en adultos agrupados.

Tabla 9. Reacciones adversas seleccionadas que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron Delafloxacino en la Fase 3 de adultos agrupados en los Ensayos clínicos ABSSI

Reacciones Adversas	Delafloxacino N = 741 (%)	Vancomicina / Axtreonam N = 751 (%)
Náusea	8%	6%
Diarrea	8%	3%
Dolor de cabeza #	3%	6%
Elevación de transaminasas *	3%	4%
Vómitos	2%	2%

Estos datos no son una base adecuada para la comparación de las tasas entre el fármaco de estudio y el activo de control.

* Los informes agrupados incluyen hipertransaminasemia, aumento de transaminasas y aumento de ALT y AST.

Reacciones adversas que se produjeron en menos del 2% de los pacientes que recibieron Delafloxacino en ensayos clínicos de fase 3.

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas se informaron en pacientes tratados con Delafloxacino a una tasa de menos del 2% en estos ensayos clínicos.

Trastornos cardíacos: taquicardia sinusal, palpitaciones, bradicardia

Trastornos del oído y laberinto: tinnitus, vértigo

Trastornos oculares: visión borrosa

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: extravasación del sitio de infusión, hematoma en el sitio de infusión, malestar, edema, eritema, irritación, dolor, flebitis, hinchazón o trombosis

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad

Infecciones e Infestaciones: infección por Clostridium difficile, infección por hongos, candidiasis oral, candidiasis vulvovaginal

Investigaciones de laboratorio: incremento de la fosfatasa alcalina en sangre, incremento de la creatinina en sangre, incremento de la creatina fosfoquinasa en sangre

Trastornos del metabolismo y nutrición: hiperglucemia, hipoglucemia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia

Trastornos del sistema nervioso: mareos, hipoestesia, parestesia, disgeusia, presíncope, síncope

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, insomnio, sueños anormales

Renales y urinarios: fallo renal, insuficiencia renal

Valeria Mayo
CO-PT
MNI: 14025
MP: 20 337

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, urticaria, dermatitis, erupción
Trastornos vasculares: enrojecimiento, hipotensión, hipertensión, flebitis

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

SOBREDOSIS

El tratamiento de la sobredosis con Delafloxacino debe consistir en observación y medidas generales de soporte.

La hemodiálisis eliminó aproximadamente el 19% de Delafloxacino y el 56% de SBECD (sulfobutileter- β -ciclodextrina) después de la administración intravenosa de Delafloxacino. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247.

Hospital Nacional Dr. A. Posadas: (01) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Incompatibilidades

No se han reportado.

Período de validez

Consumir antes de la fecha de expiración indicada en el envase

CONSERVACIÓN**Polvo liofilizado para Solución Inyectable**

Conservar entre 20° y 25°C. Se permiten excursiones de 15° a 30°C.

La reconstitución del polvo liofilizado puede ser almacenado durante 24 hs bajo refrigeración o en ambiente controlado de temperatura y luego posteriormente ser diluido para la infusión intravenosa. La solución reconstituída en la bolsa para infusión puede ser almacenada bajo refrigeración o en ambiente con temperatura controlada por 24 horas.

Comprimidos

Conservar entre 20°C y 25°C. Se permiten excursiones de 15° a 30°C.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No aplica.

PRESENTACIONES

Estuches conteniendo 10 y 20 comprimidos de Delafloxacino 450 mg.

Estuches conteniendo 10 viales/ Frascos ampollas de Delafloxacino 300 mg.

**TODO MEDICAMENTO DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
NO USAR ESTE PRODUCTO DEPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL
ENVASE**

**NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACION MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.**

Valeia Olavo
CO-DT
HN: 14025
HP: 20 337

IF-2019-03694641-APN-DGA#ANMAT

Comprimidos elaborados por: AustarPharma, 18 Mayfield Avenue, Edison, NJ 08837, Estados Unidos. Industria estadounidense.

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable elaborado por: Patheon Italia S.p.A., 2 Trav SX Via Morolense 5, 03013 Ferentino (FR) Italia. Industria Italiana

Importado por: Eurofarma Argentina S.A.

Av. San Martín 4550, La Tablada, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

C.P.: B1751AAP. Tel.: 4003-6400.

Dirección Técnica: Farm. Valeria Mauro.

Correo de farmacovigilancia: farmacovigilancia@eurofarmaargentina.com.ar

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.846.

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Fecha de última revisión: Disp. 884 11_OCT_2018.

Bajo Licencia de Melinta Therapeutics Inc. - 300 Tri-State International
Lincolnshire, IL 60069 USA.

Valeria Mauro
CO-DT
MN: 14025
MP: 20337

IF-2019-03694641-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas

Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-03486584 prospecto Delabaxi.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.10 08:12:18 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.10 08:12:21 -03'00'