



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-46637454-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-46637454-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL / LEVOFLOXACINA (COMO HEMIHDRATO), Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LEVOFLOXACINA (COMO HEMIHDRATO) 500 mg; y SOLUCION INYECTABLE / LEVOFLOXACINA (COMO HEMIHDRATO) 5 mg / 1 ml y 25 mg / 1 ml; aprobada por Certificado N° 52966.

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 y Circular N° 4/13.

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 INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL / LEVOFLOXACINA (COMO HEMIHDRATO), Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LEVOFLOXACINA (COMO HEMIHDRATO) 500 mg; y SOLUCION INYECTABLE / LEVOFLOXACINA (COMO HEMIHDRATO) 5 mg / 1 ml y 25 mg / 1 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-65514895-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Práctíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52966, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

Expediente EX-2020-46637454-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.10.19 18:20:55 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.19 18:20:57 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL

LEVOFLOXACINA

Comprimidos recubiertos – Inyectable.

Venta bajo receta archivada - Industria Argentina.

Fórmula cuali-cuantitativa

LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene

Levofloxacina hemihidrato (Equivalente a 500 mg de Levofloxacina anhidra)	512,46 mg
Crospovidona	18,90 mg
Celulosa microcristalina PH 102	92,64 mg
Estearato de magnesio	6,00 mg
Polietilenglicol 6000	0,45 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	9,00 mg
Dióxido de titanio	4,00 mg
Talco	1,45 mg
Oxido de hierro rojo	0,05 mg
Oxido de hierro amarillo	0,05 mg

LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL Inyectable IV de 25 mg/ml

Cada ml de solución contiene

Levofloxacina hemihidrato (Equivalente a 25 mg de Levofloxacina anhidra)	25,62 mg
Ácido clorhídrico 1 N c.s.p.	pH= 3
Hidróxido de sodio 0,5 N c.s.p.	pH= 4-5
Agua para inyectable c.s.p	1,00 ml

LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL Inyectable IV de 5 mg/ml

Cada ml de solución contiene:

Levofloxacina hemihidrato (Equivalente a 5 mg de Levofloxacina anhidra)	5,12 mg
Dextrosa monohidrato	50,00 mg
Ácido clorhídrico 1 N c.s.p.	pH= 3
Hidróxido de sodio 0,5 N c.s.p.	pH= 4-5
Agua para inyectable c.s.p	1 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

La Levofloxacina es un agente antibacteriano sintético de amplio espectro derivado de la familia de las quinolonas.

INDICACIONES

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET y/o datos epidemiológicos hospitalarios, consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de los agentes antimicrobianos, al momento de prescribir LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL para las indicaciones que se detallan.

Debido a que se han reportado reacciones adversas serias asociadas al uso de quinolonas se debe establecer claramente la relación riesgo-beneficio para cada indicación, particularmente cuando hubieran opciones terapéuticas alternativas.

Antes de iniciar el tratamiento con LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL es recomendable obtener los especímenes adecuados para el aislamiento del microorganismo etiológico y para la determinación de su susceptibilidad a la droga. La terapia puede iniciarse antes de la obtención de los resultados de las pruebas de susceptibilidad y modificarla en caso de que los resultados, así lo sugieran.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos y mantener la eficacia de LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL y otros fármacos antibacterianos, únicamente se deben utilizar para tratar o prevenir las infecciones que se han comprobado o se tiene una fuerte sospecha que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando el cultivo y la susceptibilidad de la información se encuentran disponibles, deben ser considerados en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. Ante la ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL solución para perfusión está indicado en adultos, para el tratamiento de las siguientes infecciones:

- Pielonefritis aguda e infecciones del tracto urinario complicadas
- Prostatitis bacteriana crónica
- Ántrax por inhalación: para la prevención después de la exposición y para el tratamiento curativo

En las infecciones abajo mencionadas, Levofloxacin sólo se debe utilizar cuando no se considere apropiado el uso de otros antibacterianos recomendados de forma habitual para el tratamiento de estas infecciones:

- Sinusitis bacteriana aguda
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Exacerbaciones agudas de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- Infecciones de piel y tejidos blandos complicadas.
- Cistitis no complicada

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La Levofloxacin es el isómero L del racemato ofloxacin, un agente antibacteriano de la familia de las quinolonas. La actividad antibacteriana de la ofloxacin reside principalmente en el isómero L. El mecanismo de acción de la Levofloxacin y el de otros antibacterianos quinolónicos involucra la inhibición de la ADN girasa (topoisomerasa II bacteriana), una enzima necesaria para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN. También tiene acción inhibitoria de la topoisomerasa IV bacteriana.

Relación PK/PD

El grado de la actividad bactericida de Levofloxacin depende de la relación de la concentración máxima en suero (Cmax) o del área bajo la curva (AUC) y de la concentración mínima inhibitoria (MIC).

Mecanismo de resistencia

La resistencia a Levofloxacin se adquiere a través de un proceso gradual por mutaciones en el punto diana de la topoisomerasa II (ADN girasa) y en la topoisomerasa IV. Otros mecanismos de resistencia como la disminución de la permeabilidad de la membrana (común en *Pseudomonas aeruginosa*) y mecanismo de expulsión también pueden afectar la sensibilidad a Levofloxacin. Se ha observado la resistencia cruzada entre Levofloxacin y otras fluoroquinolonas. Debido al mecanismo de acción, generalmente no hay resistencia cruzada entre Levofloxacin y otras familias de agentes antibacterianos.

Puntos de corte

El EUCAST recomendó puntos de corte de CMI para Levofloxacin, separando organismos sensibles de los microorganismos con sensibilidad intermedia, y estos últimos de los resistentes. Estos se presentan en la siguiente tabla para la determinación de CMI (mg/l). (EUCAST v. 10.0)

Microorganismo	Sensible (menor o igual a) mg/L	Resistente (mayor a) mg/L
----------------	---------------------------------	---------------------------

Enterobacteriaceae	0.5	1
Pseudomonas spp	0.001	1
Acinetobacter spp	0.5	1
Staphylococcus spp	0.001	1
Streptococcus A, B, C y G	0.001	2
Streptococcus pneumoniae	0.001	2
H. influenzae	0.06	0.06
M. catarrhalis	0.125	0.125

Microorganismos sensibles

La prevalencia de resistencias para las especies determinadas puede variar geográficamente y con el tiempo, y es preferible la información local sobre resistencias, particularmente en el tratamiento de infecciones graves. Si fuese necesario, se debe buscar la opinión de un experto cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad de un agente en algunos tipos de infección sea cuestionable.

Especies comúnmente susceptibles

Bacterias aeróbicas Gram-positivas

Bacillus anthracis
 Staphylococcus aureus sensibles a meticilina #
 Staphylococcus saprophyticus
 Streptococci, grupo C y G
 Streptococcus agalactiae
 Streptococcus pneumoniae
 Streptococcus pyogenes

Bacterias aeróbicas Gram-negativas

Eikenella corrodens
 Haemophilus influenzae
 Haemophilus para-influenzae
 Klebsiella oxytoca
 Moraxella catarrhalis
 Pasteurella multocida
 Proteus vulgaris
 Providencia rettgeri
 Bacterias anaeróbicas
 Peptostreptococcus

Otras

Chlamydophila pneumoniae
 Chlamydophila psittaci
 Chlamydia trachomatis
 Legionella pneumoniae
 Mycoplasma pneumoniae
 Mycoplasma hominis
 Ureaplasma urealyticum
 Especies para las cuales una resistencia adquirida puede ser un problema

Bacterias aeróbicas Gram-positivas

Enterococcus faecalis
 Staphylococcus aureus resistentes a meticilina#
 Staphylococcus spp coagulasa negativo

Bacterias aeróbicas Gram-negativas

Acinetobacter baumannii
 Citrobacter freundii
 Enterobacter aerogenes
 Enterobacter cloacae
 Escherichia coli
 Klebsiella pneumoniae



MARCELA ZARATE
 Instituto Biológico Contemporáneo S.A
 APODERADO



Dr. Roberto Tamahaha
 Director Técnico
 Farmacéutico – MN: 7.711

IF-2020-46965957-A-APN DGA#ANMAT

Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Bacterias anaeróbicas
Bacteroides fragilis

Cepas intrínsecamente resistentes

Bacterias aerobias Gram-positivas

Enterococcus faecium

S. aureus resistente a metilina es probable que presente co-resistencia a fluoroquinolonas, incluyendo Levofloxacina.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: La Levofloxacina es rápida y casi completamente absorbida después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas pico (aproximadamente 5,1 µg/ml) son usualmente alcanzadas una a dos horas después de la dosis oral. La biodisponibilidad absoluta después de una dosis oral de 500 mg es de aproximadamente 99%. El perfil de la concentración en plasma de Levofloxacina después de la administración I.V. es similar y comparable en grado de exposición (AUC) al observado para los comprimidos recubiertos, cuando se administran dosis similares. Por lo tanto, ambas vías de administración pueden ser consideradas intercambiables. La farmacocinética de la Levofloxacina es lineal y previsible después de regímenes de dosis orales simples y múltiples.

Distribución: El volumen de distribución promedio de la Levofloxacina oscila entre 89-112 litros, indicando una amplia distribución en los tejidos, sin embargo la penetración al líquido cefalorraquídeo es baja.

Su unión a proteínas plasmáticas no varía con la concentración: aproximadamente el 24-38% se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

Metabolismo y eliminación: La Levofloxacina es estereoquímicamente estable en plasma y orina y no se convierte metabólicamente en su enantiómero, la D-ofloxacina. La Levofloxacina sufre un limitado metabolismo y es principalmente excretada sin cambios en la orina.

Después de la administración oral, aproximadamente el 87% de la dosis administrada se recupera sin cambios en la orina dentro de las 48 horas, mientras que menos del 4% de la dosis se recupera en heces después de 72 horas. Menos del 5% de la dosis administrada se recupera en orina como los metabolitos desmetilo y N-óxido, los únicos metabolitos identificados. Estos metabolitos carecen de actividad farmacológica significativa. La vida media de eliminación es de aproximadamente de 6 a 8 horas. La Levofloxacina es eliminada por filtración y por secreción en el túbulo proximal renal.

Situaciones especiales

Insuficiencia Renal y hepática

La eliminación de Levofloxacina se encuentra alterada en pacientes con insuficiencia renal, por lo tanto, debe realizarse un ajuste de dosis teniendo en cuenta parámetros como Clearance de creatinina (ver Posología y forma de administración).

Levofloxacina no sufre metabolismo hepático importante, por lo que no requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática.

Ancianos

No se conocen diferencias significativas en la farmacocinética relacionadas con la edad, excepto por la disminución del Clearance de creatinina en personas mayores.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL inyectable debe ser administrada por infusión intravenosa. No puede ser administrada por vía intramuscular, intraperitoneal ni subcutánea. Los frascos ampolla de 25 mg/ml deben ser diluidos antes de la administración.

Advertencia: Se debe evitar la infusión intravenosa rápida o en bolo. LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL debe ser aplicada por vía intravenosa lenta durante un período de no menos de 60 minutos hasta la dosis de 500mg y 90 minutos en caso de dosis de 750mg (Ver precauciones de uso).

Adultos

La dosis usual para adultos con función renal normal es de 500 mg (1 comprimido) cada 24 horas o 500 mg administrados por infusión lenta, durante un período no menor a 60 minutos, cada 24 horas.

Los comprimidos deben ingerirse sin masticar. Pueden ingerirse durante las comidas o entre las comidas. Los comprimidos deberían tomarse al menos dos horas antes o dos horas después de la ingestión de formulaciones que contengan sucralfato, sales de hierro, cinc, magnesio, o aluminio tales como antiácidos o formulaciones de didanosina que contengan estas sales ya que pueden disminuir la absorción de Levofloxacin.

Esquema de dosis recomendado para situaciones clínicas particulares:

- Pacientes con función renal normal (Clcr > 50 ml/min)

Infección*	Dosis unitaria	Frecuencia	Duración **
Exacerbación aguda de EPOC ^a	750 mg	cada 24 horas	7 días
Neumonía adquirida en la comunidad ^b	750 mg	cada 24 horas	5-14 días
Piel y estructuras de la piel	750 mg ^c 500 mg	cada 24 hs cada 12 hs	5-14 días
Pielonefritis ^d	750 mg	cada 24 horas	5-7 días
Prostatitis bacteriana crónica	500 mg	cada 24hs	28 días
Antrax por inhalación	500 mg	cada 24 hs	8 semanas
Cistitis no complicada	250 mg	cada 24hs	3 días

* Debida a microorganismos sensibles.

** Según la gravedad de la infección

^a SADI 2013

^b SADI 2015

^c IDSA 2014

^d IDSA 2011

- Pacientes con insuficiencia renal (ClCr ≤ 50 ml/min)

ClCr (mL/min)	Dosis recomendada 250mg/día	Dosis recomendada 500mg/día	Dosis recomendada 750mg/día
≥ 50	No requiere ajuste	No requiere ajuste	No requiere ajuste
20 a <50	1° dosis 250mg luego 125mg/24hs	1° dosis 500mg luego 250mg/24hs	750mg c/48hs
10 a <20	1° dosis 250mg luego 125mg/48hs	1° dosis 500mg luego 125mg/24hs	1° dosis 750mg luego 500mg/48hs
<10 o diálisis (incluyendo diálisis peritoneal)	1° dosis 250mg luego 125mg/48hs	1° dosis 500mg luego 125mg/24hs	1° dosis 750mg luego 500mg/48hs

Dilución de LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL 25 mg/ml para su administración:

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

Concentración de dosis deseada	Del frasco ampolla de 20 ml retirar un volumen de	Volumen de diluyente*	Tiempo de infusión
250 mg	10 ml (descartar el resto)	40 ml	60 minutos

MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo S.A
APODERADO

IF-2020-46965957-APN DGA#ANMAT

Dr. Roberto Tamahaha
Director Técnico
Farmacéutico – MN: 7.711

500 mg	20 ml	80 ml	60 minutos
--------	-------	-------	------------

* Soluciones intravenosas compatibles:

Solución de cloruro de sodio 0,9%; Solución de dextrosa 5%; Solución de dextrosa 5%-cloruro de sodio 0,9%; Dextrosa 5% en Ringer lactato; Solución de dextrosa 5%, cloruro de sodio 0,45% y cloruro de potasio 0,15%; Solución de lactato sódico.

OBSERVACIONES

Tanto la solución de 25 mg/ml diluida con alguna de las soluciones antes descritas como la solución de 5 mg/ml ya premezclado con solución de dextrosa 5% deben ser inspeccionadas visualmente para detectar cualquier partícula extraña. Las muestras que presenten partículas visibles deben ser descartadas. No deben agregarse aditivos ni otras medicaciones al frasco de LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL, ni aplicados por infusión simultáneamente a través de la misma guía intravenosa. Si la misma guía intravenosa es utilizada para la infusión secuencial de varias drogas diferentes, la guía debe ser lavada antes y después de la infusión de LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL con una solución para infusión compatible con la Levofloxacin y con cualquier otra droga administrada por esta guía común.

Niños

La seguridad y eficacia en menores de 18 años no ha sido establecida.

CONTRAINDICACIONES

LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL está contraindicada en:

- en pacientes con hipersensibilidad a Levofloxacin u otras quinolonas o a alguno de los excipientes de la formulación,
- en pacientes con epilepsia,
- en pacientes con antecedentes de trastornos del tendón relacionados con la administración de fluoroquinolonas,
- en niños o adolescentes en fase de crecimiento,
- durante el embarazo,
- en mujeres en periodo de lactancia.

ADVERTENCIAS

El uso de LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL se debe evitar en pacientes que hayan experimentado reacciones adversas graves previamente. El tratamiento de estos pacientes con LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL solo debe iniciarse en ausencia de opciones de tratamiento alternativas y después de una cuidadosa evaluación de riesgo/beneficio. Ante la presencia de los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa seria, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento. Las quinolonas se han asociado a reacciones adversas serias de larga duración (meses o años), que pueden ser incapacitantes y potencialmente irreversibles y que pueden afectar varios sistemas simultáneamente (musculoesquelético, nervioso, psiquiátrico y de los sentidos)

Riesgo de Aneurisma y disección aórtica

Algunos estudios epidemiológicos informan un mayor riesgo de aneurisma aórtico y disección después del tratamiento con fluoroquinolonas, particularmente en la población de mayor edad. Por lo tanto, las fluoroquinolonas solo deben usarse después de una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio y después de consideración de otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares positivos de aneurisma, o en pacientes diagnosticados de aneurisma aórtico preexistente y / o disección aórtica, o en presencia de otros factores de riesgo o afecciones que predisponen al aneurisma aórtico y la disección (por ejemplo, síndrome de Marfan, Síndrome vascular de Ehlers-Danlos, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behcet, hipertensión y aterosclerosis). En caso de dolor abdominal repentino, torácico o de espalda, se debe recomendar a los pacientes que consulten de inmediato a un servicio de urgencias.

Pacientes con predisposición a convulsiones y alteraciones neurológicas

IF-2020-46965957-APN-DGA#ANMAT

Dr. Roberto Tamahaha
Director Técnico
Farmacéutico – MN: 7.711

Se han informado convulsiones o psicosis tóxica en pacientes bajo tratamiento con quinolonas, incluyendo Levofloxacin. Las quinolonas pueden causar un aumento de la presión intracraneana y estimulación del sistema nervioso central, lo que puede conducir a temblores, cansancio, ansiedad, delirio, confusión, alucinaciones, paranoia, depresión, pesadillas, insomnio y raramente pensamientos suicidas. Estas reacciones pueden ocurrir después de la primera dosis. Si estas reacciones ocurren en pacientes que reciben Levofloxacin, la administración de la droga debe ser discontinuada. Al igual que con todas las quinolonas, la Levofloxacin debe ser utilizada con precaución en pacientes con desórdenes conocidos o sospechados del sistema nervioso central que puedan dar lugar a convulsiones o a la disminución del umbral a convulsiones (Ej.: arteriosclerosis cerebral severa, epilepsia) o en presencia de otros factores de riesgo que puedan predisponer a convulsiones o a una disminución del umbral para las mismas (Ej.: terapia con cierto tipo de drogas, mal funcionamiento renal).

Se han notificado reacciones psicóticas en pacientes que reciben quinolonas, incluido Levofloxacin. En casos muy raros, han derivado en pensamientos suicidas y comportamiento autolesivo, a veces después de una dosis única. En el caso que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir el tratamiento con Levofloxacin y se deben tomar las medidas apropiadas. Se recomienda precaución si Levofloxacin se administra a pacientes psicóticos o a pacientes con historial de enfermedad psiquiátrica.

Neuropatía periférica

Se han notificado casos de polineuropatía sensorial o sensoriomotora en pacientes que reciben quinolonas. Los pacientes en tratamiento con LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL deben advertir a su médico si presentan síntomas de neuropatía como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento o debilidad para prevenir el desarrollo de una condición irreversible.

Riesgo de Tendinitis y ruptura de tendón

La tendinitis y la ruptura de tendón, algunas veces bilateral, pueden ocurrir tan pronto como 48 horas después de iniciado el tratamiento con quinolonas e incluso hasta varios meses después de la interrupción del tratamiento. El riesgo de tendinitis y ruptura de tendón aumenta en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, pacientes con trasplantes de órganos sólidos y pacientes tratados con corticosteroides al mismo tiempo. Por lo tanto, el uso concomitante de corticosteroides debería ser evitado. Al primer signo de tendinitis (por ejemplo, hinchazón dolorosa, inflamación), el tratamiento con LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL debe suspenderse.

Riesgo de diarrea asociada a Clostridium difficile y colitis pseudomembranosa

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede favorecer el crecimiento de clostridios. Los estudios indican que una toxina producida por el Clostridium difficile es una de las principales causas de la colitis asociada con antibióticos. Se han informado casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Levofloxacin, que oscilaron en grado de severidad desde leve a comprometer la vida del paciente. Por lo tanto, es necesario considerar este diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea después del tratamiento con antibacterianos.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han informado casos de hipersensibilidad y reacciones anafilácticas serias y ocasionalmente fatales en pacientes que recibían quinolonas. Estas reacciones ocurren frecuentemente después de la primera dosis. Algunas reacciones estuvieron acompañadas de colapso cardiovascular, hipotensión/shock, pérdida de la conciencia, hormigueo, angioedema, obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria, prurito y otras reacciones cutáneas serias. Ante la aparición de algún signo de hipersensibilidad debe discontinuarse la administración de Levofloxacin.

Se han informado casos severos y a veces fatales debidos a un mecanismo inmunológico desconocido en pacientes que recibían quinolonas, incluyendo en algunas ocasiones, Levofloxacin. Estos cuadros generalmente ocurren después de la administración de dosis múltiples. Las manifestaciones clínicas pueden incluir: fiebre, rash o reacciones dermatológicas severas; vasculitis; artralgia; mialgia; neumonitis alérgica; nefritis intersticial; insuficiencia o problemas renales agudos; hepatitis; ictericia; necrosis o

problemas hepáticos agudos; anemia incluyendo la hemolítica y la aplásica; trombocitopenia; leucopenia; agranulocitosis; pancitopenia; y/u otras anormalidades hematológicas. El tratamiento con Levofloxacin debe ser interrumpido inmediatamente si aparece algún signo de hipersensibilidad.

Pacientes con deficiencia en la G-6-fosfato deshidrogenasa

Los pacientes con defectos latentes o manifiestos en la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden tener una mayor tendencia a presentar reacciones hemolíticas cuando son tratados con agentes antibacterianos quinolónicos. Por lo tanto, en caso de tener que usar LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL en estos pacientes, debe monitorizarse la posible aparición de hemólisis.

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés) incluyendo la necrólisis epidérmica tóxica (NET: también conocida como síndrome de Lyell), el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y el síndrome de reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con Levofloxacin, que pueden ser amenazantes para la vida o mortales. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos o síntomas que sugieran la aparición de estas reacciones, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento con LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL y se debe considerar tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SJS, NET o DRESS con el uso de Levofloxacin, no se debe reiniciar el tratamiento con LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL en este paciente en ningún momento.

Alteraciones de la glucemia

Como ocurre con todas las quinolonas, se han notificado alteraciones en la glucosa en sangre, incluyendo tanto hipoglucemia como hiperglucemia, normalmente en pacientes diabéticos que reciben tratamiento concomitante con agentes hipoglucemiantes orales (p. ej. glibenclamida) o con insulina. Se han notificado casos de coma hipoglucémico. En pacientes diabéticos, se recomienda un estrecho seguimiento de la glucosa en sangre.

Prevención de la fotosensibilización

Se ha notificado fotosensibilización con Levofloxacin. Se recomienda que los pacientes no se expongan innecesariamente a la luz solar potente o a los rayos UV artificiales (p. ej. lámparas solares, solarium), durante el tratamiento y las 48 horas siguientes a la interrupción del mismo, a fin de prevenir la fotosensibilización.

Pacientes tratados con antagonistas de la Vitamina K

Debido al posible aumento en las pruebas de coagulación (TP/RIN) y/o de la hemorragia en pacientes tratados con Levofloxacin, en combinación con un antagonista de la vitamina K (p. ej. warfarina), cuando estos fármacos se administren concomitantemente se deberán controlar las pruebas de la coagulación.

Prolongación del intervalo QT

Las fluoroquinolonas, incluyendo Levofloxacin, deben usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT, tales como, por ejemplo:

- síndrome congénito de intervalo QT largo
- uso concomitante de medicamentos de los que se conozca su capacidad de prolongar el intervalo QT (p. ej. antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos)
- desequilibrio electrolítico no corregido (p. ej. hipopotasemia, hipomagnesemia)
- enfermedad cardíaca (p. ej. insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, bradicardia)

Los pacientes de edad avanzada y las mujeres pueden ser más sensibles los medicamentos que prolongan el intervalo QT. Por lo tanto, se debe tener cuidado cuando se usan las fluoroquinolonas, incluyendo Levofloxacin, en estas poblaciones.

Alteraciones hepato biliares

Se han notificado casos de necrosis hepática hasta insuficiencia hepática fulminante en pacientes que reciben Levofloxacin, principalmente en pacientes con enfermedades de base graves, p. ej. sepsis. Se debe avisar a los pacientes para que suspendan el tratamiento y contacten con su médico si presentan signos y síntomas de enfermedad hepática, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso a la palpación.

Exacerbación de la miastenia gravis

Las fluoroquinolonas, incluyendo Levofloxacin, tienen actividad bloqueadora neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis. Se ha asociado la aparición de reacciones adversas graves después de la comercialización, incluyendo muertes y la necesidad de soporte respiratorio con el uso de fluoroquinolonas en pacientes con miastenia gravis. Levofloxacin no está recomendado en pacientes con antecedentes conocidos de miastenia gravis.

Trastornos oculares

Se debe consultar inmediatamente a un oculista si se deteriora la visión o se experimenta cualquier otro efecto en los ojos.

Sobreinfección

El uso de Levofloxacin, especialmente en tratamientos prolongados, puede ocasionar un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Si durante la terapia, se produce la sobreinfección, se deberán tomar las medidas apropiadas.

Interferencias con pruebas analíticas

En pacientes tratados con Levofloxacin la determinación de opiáceos en orina puede dar resultados falsos positivos. Puede ser necesario confirmar el resultado positivo a opiáceos por algún otro método más específico.

Levofloxacin puede inhibir el crecimiento de Mycobacterium tuberculosis y, por lo tanto, dar lugar a resultados falsos negativos en el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis.

PRECAUCIONES

Aunque la Levofloxacin es más soluble que otras quinolonas, debe mantenerse una adecuada hidratación del paciente para prevenir la formación de orina altamente concentrada.

Debido a que la inyección intravenosa rápida o en bolo puede dar como resultado hipotensión, la inyección de Levofloxacin debe ser administrada por infusión intravenosa lenta durante un período de no menos de 60 minutos hasta dosis de 500mg y 90 minutos para dosis de 750mg (Ver posología y forma de administración).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal es necesario hacer un ajuste del régimen de dosis, para evitar la acumulación de la Levofloxacin (Ver Posología y forma de administración).

Exposición a la luz

Se han observado reacciones de fotosensibilidad de moderada a severa en pacientes expuestos a la luz solar directa mientras recibían quinolonas. Debe evitarse la exposición excesiva a la luz del sol.

Si ocurre fotosensibilidad el tratamiento debe ser discontinuado.

Pacientes diabéticos

Al igual que con otras quinolonas, se han informado alteraciones en la glucemia, usualmente en pacientes diabéticos que recibían tratamiento concomitante con hipoglucemiantes orales o Insulina. En estos pacientes, se recomienda un adecuado control de la glucemia. Si ocurre una reacción hipoglucémica debe discontinuarse el tratamiento con Levofloxacin.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pueden ocurrir efectos neurológicos adversos como somnolencia y delirio. Por lo tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan a la Levofloxacin antes de manejar un automóvil o maquinaria, o de realizar actividades que requieran agilidad y coordinación mental.

Interacción con drogas

Antiácidos, Sucralfato, cationes metálicos, multi-vitaminas

Aunque la quelación por cationes divalentes es menos marcada que en otras quinolonas, la administración del producto con antiácidos que contienen Calcio, Magnesio o Aluminio, como así también el sucralfato, cationes metálicos como el Hierro y complejos multi-

vitamínicos que contengan Zinc, pueden interferir en la absorción gastrointestinal de la Levofloxacin, resultando en niveles en suero y orina considerablemente inferiores a los deseados. Estos agentes deben ser ingeridos al menos dos horas antes o después de la administración de Levofloxacin. Ninguna quinolona intravenosa puede ser administrada conjuntamente con soluciones que contengan cationes multivalentes, por ejemplo Magnesio, a través de la misma guía intravenosa (Ver posología y forma de administración).

Teofilina, fenbufeno o fármacos antiinflamatorios no esteroideos similares

No se hallaron interacciones farmacocinéticas entre Levofloxacin y teofilina en ningún ensayo clínico. Sin embargo, puede producirse una marcada disminución del umbral convulsivo cuando se administran concomitantemente quinolonas con teofilina, con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o con otros agentes que disminuyen dicho umbral.

Las concentraciones de Levofloxacin fueron aproximadamente un 13% más elevadas en presencia de fenbufeno que cuando se administró Levofloxacin solo.

Antagonistas de la vitamina K

Se han notificado incrementos en las pruebas de coagulación (TP/RIN) y/o sangrado que pueden ser graves, en pacientes tratados con Levofloxacin en combinación con un antagonista de la vitamina K (p. ej. warfarina). Por lo tanto, se deben controlar las pruebas de coagulación en aquellos pacientes que estén en tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Digoxina

Debe controlarse los niveles de Digoxina cuando se administra concomitantemente con Levofloxacin.

Probenecid y cimetidina

Probenecid y cimetidina tienen un efecto estadísticamente significativo en la eliminación de Levofloxacin. El aclaramiento renal de Levofloxacin se redujo por cimetidina (24%) y probenecid (34%). Esto se debe a que ambos medicamentos pueden bloquear la secreción tubular renal de Levofloxacin. No obstante, para las dosis probadas en el estudio, las diferencias estadísticamente significativas en la cinética probablemente sean de escasa relevancia clínica.

Se debe tener precaución al administrar Levofloxacin juntamente con medicamentos que afecten a la secreción tubular renal como probenecid y cimetidina, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Hipoglucemiantes

Se han reportado casos de alteraciones en la glucemia, incluyendo hiper e hipoglucemia en pacientes tratados concomitantemente con quinolonas y agentes antidiabéticos. (Ver Precauciones).

Ciclosporina

La vida media de ciclosporina se incrementó en un 33%, cuando se administró conjuntamente con Levofloxacin.

Fármacos con capacidad de prolongar el intervalo QT

Levofloxacin, así como otras fluoroquinolonas, se deben usar con precaución en pacientes que estén recibiendo otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT (p. ej. antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos)

Otra información relevante

En un estudio de interacción farmacocinética, Levofloxacin no afectó a la farmacocinética de teofilina (sustrato de sondeo para CYP1A2), lo cual indica que Levofloxacin no es un inhibidor de CYP1A2.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: En estudios de carcinogénesis a largo plazo, la Levofloxacin no exhibió potencial carcinogénico o tumorigénico cuando se administró diariamente durante 2 años dosis de 2 a 10 veces la recomendada para humanos basada en la superficie corporal o kg de peso respectivamente.

La Levofloxacin no ha demostrado ser tumorigénica en los siguientes ensayos: ensayo de Ames, ensayo CHO/HGPRT, test de micronúcleos de ratón, test de la dominante letal de ratón, ensayo de síntesis de DNA de ratas no programada y ensayo de intercambio

de cromátide hermana de ratón. Fue positivo en los ensayos in vitro de aberración cromosómica e intercambio de cromátide hermana.

En estudios sobre la toxicidad reproductiva, la Levofloxacin no produjo deterioro de la fertilidad ni del comportamiento reproductivo en ratas que recibieron dosis orales de 360 mg/kg/día (que corresponden a 3 ó 18 veces la dosis máxima recomendada en humanos basado en la superficie corporal o kg de peso respectivamente) y dosis I.V. de hasta 100 mg/kg/día (que corresponden a 1 ó 5 veces la dosis máxima recomendada en humanos basado en la superficie corporal o kg de peso respectivamente).

Embarazo: Efectos teratogénicos. Preñez categoría C: La droga no fue teratogénica en ratas que recibieron dosis orales de hasta 810 mg/kg/día y dosis I.V. de hasta 160 mg/kg/día. No se observó teratogénesis en conejos que recibieron dosis orales e I.V. de hasta 50 y 25 mg/kg/día respectivamente. La administración oral de 810 mg/kg/día causó disminución del peso y aumento de la mortalidad fetal.

Sin embargo, no existen estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en seres humanos, LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL sólo debe usarse durante el embarazo si el beneficio potencial para la madre supera el riesgo para el feto.

Lactancia

No se disponen de datos clínicos de uso de Levofloxacin durante la lactancia, sin embargo, las concentraciones en la leche materna parecen ser bajas.

Debido al potencial riesgo de reacciones adversas en el lactante, no se recomienda el uso de Levofloxacin durante el periodo de lactancia.

Uso en pediatría

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

Específicamente se ha demostrado que la Levofloxacin causa artropatía en animales en desarrollo: en perros (4-5 meses de edad), dosis orales de 10 mg/kg/día durante 7 días y dosis I.V. de 4 mg/kg/día durante 14 días resultaron en lesiones artropatías.

Dosis orales de 300 mg/kg/día durante 7 días y dosis I.V. de 60 mg/kg/día durante 4 semanas produjeron artropatía en ratas jóvenes.

REACCIONES ADVERSAS

La información que se presenta a continuación se basa en los datos de estudios clínicos en más de 8.300 pacientes y datos post-comercialización.

Las frecuencias están definidas según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: Infecciones fúngicas incluidas la infección por Cándida. Resistencia a patógenos.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Leucopenia. Eosinofilia.

Raras: Trombocitopenia. Neutropenia.

Frecuencia no conocida: Pancitopenia. Agranulocitosis. Anemia hemolítica.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Angioedema. Hipersensibilidad.

Frecuencia no conocida: Shock anafiláctico. Shock anafilactoideo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Anorexia

Raros: Hipoglucemia principalmente en pacientes diabéticos.

Frecuencia no conocida: Hiperglucemia. Coma hipoglucémico.

Trastornos Psiquiátricos*

Frecuentes: Insomnio

Poco frecuentes: Ansiedad. Estado de confusión. Nerviosismo.

Raros: Reacciones psicóticas (ej: alucinaciones, paranoia). Depresión. Agitación. Sueño anormal. Pesadillas.

Frecuencia no conocida: Reacciones psicóticas con comportamiento autolesivo, incluyendo ideas suicidas o intendo de suicidio.

Trastornos del sistema nervioso*

Frecuentes: Cefalea. Mareos

Poco frecuentes: Somnolencia. Temblor. Disgeusia.

Raras: Convulsiones. Parestesias.

Frecuencia no conocida: Neuropatía periférica sensorial o sensitivo-motora. Parosmia incluyendo anosmia. Discinesias. Trastorno extrapiramidal. Ageusia. Síncope. Hipertensión intracraneal benigna.

Trastornos oculares*

Raro: Alteraciones visuales como visión borrosa.

Frecuencia no conocida: Pérdida transitoria de la visión.

Trastornos del oído y del laberinto*

Poco frecuentes: vértigo

Raras: Tinnitus

Frecuencia no conocida: Pérdida de la audición. Deficiencia auditiva.

Trastornos cardíacos

Raro: Taquicardia. Palpitaciones.

Frecuencia no conocida: Taquicardia ventricular que puede resultar en paro cardíaco. Arritmia ventricular y torsión de punta. (notificados principalmente en pacientes con alteraciones basales del intervalo QT). Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Flebitis

Raros: Hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Poco frecuentes: Disnea

Frecuencia no conocida: Broncoespasmo. Neumonía alérgica.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea. Vómitos. Nauseas

Poco frecuentes: Dolor abdominal. Dispepsia. Flatulencias. Estreñimiento.

Frecuencia no conocida: Diarrea hemorrágica que en casos raros puede deberse a enterocolitis, incluyendo colitis pseudomembranosa. Pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas (GOT, GPT, Fosfatasa alcalina).

Poco frecuentes: Aumento de la bilirrubina

Frecuencia no conocida: Ictericia y daño hepático grave, incluyendo insuficiencia hepática aguda fulminante, principalmente en pacientes con enfermedad grave preexistente. Hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Exantema. Prurito. Urticaria. Hiperhidrosis.

Raras: Síndrome DRESS. Erupción fija eritematosa.

Frecuencia no conocida: Necrólisis epidérmica tóxica. Síndrome de Steven-Johnson. Eritema multiforme. Reacción de fotosensibilidad. Vasculitis leucocitoclastica. Estomatitis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

Poco frecuentes: Artralgias. Mialgias.

Raro: Trastornos del tendón, incluyendo tendinitis. Debilidad muscular, que puede ser especialmente importante en pacientes con miastenia gravis.

Frecuencia no conocida: rabdomiólisis. Rotura del tendón. Rotura de ligamentos. Rotura muscular. Artritis.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Aumento de la creatinina en sangre.

Raro: Insuficiencia renal aguda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración*

Frecuentes: Reacción en el sitio de administración (dolor, enrojecimiento)

Poco frecuentes: Astenia

Raro: Pirexia

Frecuencia no conocida: Dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor torácico y de las extremidades)

Trastornos endocrinos

Raro: Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

*Casos muy raros de reacciones serias (hasta meses o años) prolongadas, incapacitantes y potencialmente irreversibles que afectan varias, a veces múltiples, clases de órganos del sistema y sentidos (incluidas reacciones como tendinitis, rotura del tendón, artralgia, dolor en extremidades, trastornos de la marcha, neuropatías, depresión, fatiga, deterioro de la memoria, trastornos del sueño y deterioro de la audición, visión, gusto y olor) se han reportado en asociación con el uso de quinolonas en algunos casos, independientemente de los factores de riesgo preexistentes.

SOBREDOSIFICACIÓN

De acuerdo con los estudios de toxicidad en animales o los estudios de farmacología clínica llevados a cabo con dosis supra-terapéuticas, los signos más importantes que cabe esperar tras una sobredosis aguda de Levofloxacin solución para perfusión son síntomas del sistema nervioso central, tales como confusión, mareo, alteración de la consciencia y crisis convulsivas, aumentos del intervalo QT.

En caso de que se produjera una sobredosis, se debe instituir tratamiento sintomático.

Se debe llevar a cabo monitorización ECG, por la posibilidad de prolongación del intervalo QT.

En caso de sobredosis aguda y si la ingestión ha sido reciente, se aconseja vaciamiento estomacal, mantener al paciente en observación y con hidratación adecuada. La Levofloxacin no es removida efectivamente por medio de hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital de Pediatría Pedro Elizalde: (011) 4300-2215

Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777/ 654-6648

CONSERVACIÓN

LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL comprimidos recubiertos deben conservarse entre 15 – 30° C, en ambiente seco y protegidos de la luz.

LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL de 25 mg/ml y 5 mg/ml deben conservarse entre 15-30° C, protegidos de la luz.

LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL de 25 mg/ml una vez diluida para dar una

concentración entre 0,5-5 mg/ml, es estable durante 72 horas a una temperatura entre 15-30° C y durante 14 días si se conserva en heladera (5° C) en recipientes plásticos para administración intravenosa. Las soluciones que son diluidas en una solución de administración intravenosa compatible y congeladas en botellas de vidrio o recipientes de plástico para la administración intravenosa son estables durante 6 meses mantenidos a -20° C. Descongelar las soluciones a temperatura ambiente (15-30° C) o en heladera a (8° C). No forzar la descongelación con irradiación con microondas ni con inmersión en baño de agua. No volver a congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

PRESENTACIONES

LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL Comprimidos recubiertos: envases conteniendo 5, 7, 10, 14, 28, 50 y 100 comprimidos recubiertos.

LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL inyectable de 25 mg/ml: envases conteniendo 1, 2, 3, 5, 7 y 20 frascos ampolla por 20 ml.

LEVOFLOXACINA PHARMAVIAL inyectable de 5 mg/ml: envases conteniendo 1, 2, 3, 5, 7 y 20 frascos ampolla por 100 ml.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 52.966

Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

Chivilcoy 304 y Bogotá 3921/5, Buenos Aires.

Gral.Martin Rodriguez 4085 Ituzaingo , Pcia. de Buenos Aires

Director Técnico: Dr. Roberto Tamahaha, Farmacéutico.

Fecha de revisión del texto: julio 2020

MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
APODERADO

IF-2020-46965957-APN DGA#ANMAT

Dr. Roberto Tamahaha
Director Técnico
Farmacéutico – MN: 7.711



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-46637454 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.30 07:47:46 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.30 07:47:46 -03:00