



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **6045**

BUENOS AIRES, 06 SEP 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010037-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A. en representación de BAYER SCHERING PHARMA AG., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y rótulos para la Especialidad Medicinal denominada AVELOX / MOXIFLOXACINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS conteniendo MOXIFLOXACINA ( COMO CLORHIDRATO) 400 mg, aprobada por Certificado N° 48.114.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad

S

9

5



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 145 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y rótulos presentado para la Especialidad Medicinal denominada AVELOX / MOXIFLOXACINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS conteniendo MOXIFLOXACINA (COMO CLORHIDRATO) 400 mg, aprobada por Certificado N° 48.114 y Disposición N° 4611/99, propiedad de la firma BAYER S.A.en representación de BAYER SCHERING PHARMA AG., cuyos textos constan de fojas 45 a 60, 62 a 77, 79 a 94 (prospectos), 61, 78 y 95 (rótulos).

5



DISPOSICIÓN N° **6045**

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4611/99 los prospectos autorizados por las fojas 45 a 60 y los rótulos autorizados por la foja 61, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.114 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010037-11-5

DISPOSICIÓN N° **6045**

nc

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

9



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6045** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.114 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAYER S.A. en representación de BAYER SCHERING PHARMA AG., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AVELOX / MOXIFLOXACINA CLORHIDRATO,  
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
conteniendo MOXIFLOXACINA (COMO CLORHIDRATO) 400 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4611/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012159-98-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos y rótulos	Anexo de Disposición N° 4074/10.-	Prospectos de fojas 45 a 60, 62 a 77 y, 79 a 94, corresponde desglosar de fojas 45 a 60.- Rótulos a fojas 61, 78 y 95, corresponde desglosar fojas 61.-

5,  
B



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

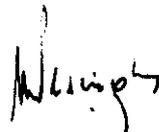
El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A. en representación de BAYER SCHERING PHARMA AG., Titular del Certificado de Autorización N° 48.114 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días <sup>06 SEP 2011</sup> ....., del mes de .....

Expediente N° 1-0047-0000-010037-11-5

DISPOSICIÓN N° **6045**

nc

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

9



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**AVELOX<sup>®</sup>**

**MOXIFLOXACINO 400 mg**

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

45

**FORMULA**

Cada comprimido recubierto contiene:

Clorhidrato de moxifloxacino .....	436,8 mg
correspondiente a 400 mg de moxifloxacino.	
Celulosa microcristalina.....	136,0 mg
Croscarmelosa sódica.....	32,0 mg
Monohidrato de lactosa .....	68,0 mg
Estearato de magnesio.....	6,0 mg
Oxido férrico .....	0,3 - 0,42 mg
Hipromelosa .....	9,0 -12,6 mg
Macrogol 4000.....	3,0 - 4,2 mg
Dióxido de titanio.....	2,7-3,78 mg

**ACCION TERAPEUTICA**

Antibiótico.

**DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICOS**

Como sucede con otras quinolonas, los principales órganos blanco para la toxicidad de moxifloxacino fueron el sistema hematopoyético (hipocelularidad de la médula ósea en perros y monos), el sistema nervioso central (convulsiones en monos) e hígado (elevación de las enzimas hepáticas, necrosis celular aislada en ratas, perros y monos). Estos cambios se observaron con frecuencia después de administrar altas dosis de moxifloxacino o de tratamientos prolongados.

En un estudio de tolerabilidad local realizado en perros no se observaron signos de intolerancia local cuando se administró moxifloxacino por vía endovenosa. Después de la inyección intraarterial se observaron cambios inflamatorios que afectaban a las partes blandas periarteriales, sugiriendo que debía evitarse la administración de moxifloxacino por esta vía.

**Carcinogenicidad, mutagenicidad:** aunque no se realizaron estudios convencionales a largo plazo para determinar el potencial carcinogénico del moxifloxacino, se realizaron numerosos estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo. Además, se realizó un bioensayo acelerado para carcinogénesis humana (ensayo de iniciación / promoción) en ratas. Se obtuvieron resultados negativos en 4 cepas en la prueba de Ames, en el ensayo de mutación HPRT en células ováricas de hámster chino y en el ensayo UDS en hepatocitos primarios de rata. Como sucede con otras quinolonas, la prueba de Ames con TA 102 fue positiva y la prueba in vitro en células v79 de hámster chino mostraron anomalías cromosómicas en concentraciones elevadas (300 mcg/ml). No obstante, el ensayo de

micronúcleos in vivo en el ratón fue negativo. Otro ensayo in vivo – el ensayo letal dominante en el ratón – también fue negativo. Se concluye que los resultados negativos in vivo reflejan adecuadamente la situación in vivo en términos de genotoxicidad. No se observaron evidencias de carcinogenicidad en un ensayo de iniciación / promoción en ratas.

**Fototoxicidad:** el moxifloxacino es muy fotoestable y su potencial de fotogenotoxicidad es muy bajo. En modelos in vitro y en animales, el moxifloxacino tendría menos potencia que otras quinolonas para inducir fototoxicidad y fotogenotoxicidad. Se demostró que algunas quinolonas aumentan la acción de la fotocarcinogenicidad inducida por UV-A cuando se administran simultáneamente a ratones expuestos a la luz ultravioleta. No se realizaron estudios de fotocarcinogenicidad con moxifloxacino. La ausencia de potencial fototóxico se confirmó en un estudio de Fase I realizado en voluntarios.

**ECG:** en concentraciones elevadas, el moxifloxacino es un inhibidor de la corriente rectificadora tardía de potasio del corazón y, en consecuencia, podría causar prolongación del intervalo QT. Estudios toxicológicos realizados en perros con dosis orales  $\geq 90$  mg/kg, que producen concentraciones plasmáticas  $\geq 16$  mg/l, provocaron prolongación de los intervalos QT pero no arritmias. Sólo después de la administración intravenosa acumulativa de dosis muy elevadas, más de 50 veces superiores a la dosis humana ( $> 300$  mg/kg), que produjeron concentraciones plasmáticas  $\geq 200$  mg/l (más de 30 veces superiores al nivel terapéutico después de la administración intravenosa), se produjeron arritmias ventriculares reversibles, no fatales.

**Oculotoxicidad:** las pruebas de toxicidad en ratas y monos (administración repetida durante 6 meses) no revelaron indicios de riesgo oculotóxico. En perros, las dosis orales elevadas ( $\geq 60$  mg/kg) que produjeron concentraciones plasmáticas  $\geq 20$  mg/l produjeron cambios en el electroretinograma y en casos aislados, atrofia de la retina.

**Artrotoxicidad:** las quinolonas producen lesiones en los cartílagos de las diartrosis o articulaciones móviles en animales inmaduros. La menor dosis oral de moxifloxacino que provocó toxicidad articular en perros jóvenes fue cuatro veces más elevada que la dosis terapéutica máxima recomendada (400 mg/individuo de 50 kg) calculada en mg/kg, con concentraciones plasmáticas dos a tres veces mayores que las observadas con la dosis terapéutica recomendada.

**Toxicidad reproductiva:** estudios reproductivos realizados en ratas, conejos y monos indican que se produce transferencia placentaria de moxifloxacino. Estudios en ratas (administración oral e IV) y monos (administración oral) no mostraron evidencias de teratogenicidad o alteración de la fertilidad después de la administración de moxifloxacino. Se observaron malformaciones esqueléticas en conejos que habían sido tratados con una dosis intravenosa de 20 mg/kg. El resultado de este estudio es congruente con los efectos conocidos de las quinolonas sobre el desarrollo esquelético. Se observó aumento de la incidencia de abortos en monos y conejos en las concentraciones utilizadas en seres humanos. En ratas, se observó disminución del peso fetal, aumento de las pérdidas prenatales, leve prolongación de la duración de la preñez y aumento de la actividad espontánea en algunas crías de ambos sexos cuando se utilizaron dosis hasta 63 veces mayores que la dosis máxima recomendada, calculada en mg/kg, con concentraciones plasmáticas en el rango de la dosis terapéutica para seres humanos.

**ACCION FARMACOLOGICA**

Moxifloxacino es un antibiótico fluoroquinolónico de amplio espectro y acción bactericida. Moxifloxacino posee actividad *in vitro* frente a una amplio rango de microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos, anaerobios, bacterias ácidosresistentes y atípicas como *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Legionella*.

Moxifloxacino es eficaz frente a bacterias resistentes a  $\beta$ -lactámicos y macrólidos.

La acción bactericida resulta de la interferencia con las topoisomerasas II y IV. Las topoisomerasas son enzimas esenciales que controlan la estructura del ADN y ayudan a la replicación, reparación y transcripción del mismo.

La acción bactericida de moxifloxacino es dependiente de la concentración. Las concentraciones bactericidas mínimas son generalmente similares a las concentraciones inhibitorias mínimas.

Los mecanismos de resistencia que inactivan a las penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos y tetraciclinas no interfieren en la actividad antibacteriana de moxifloxacino. No hay resistencia cruzada entre moxifloxacino y estos agentes. Hasta la fecha, no se ha observado resistencia mediada por plásmidos. Se ha demostrado una frecuencia de resistencia muy baja ( $10^{-7}$  -  $10^{-10}$ ). Los estudios *in vitro* han demostrado que la resistencia a moxifloxacino se desarrolla lentamente por mutaciones de múltiples pasos.

Las exposiciones en serie de microorganismos a moxifloxacino en concentraciones inferiores a la CIM sólo mostraron un pequeño aumento en los valores de CIM. Se observó resistencia cruzada entre quinolonas. Sin embargo, algunos microorganismos Gram-positivos y anaerobios resistentes a otras quinolonas son sensibles a moxifloxacino.

Efecto sobre la flora intestinal en seres humanos: en dos estudios realizados en voluntarios, se observaron los siguientes cambios en la flora intestinal después de la administración de moxifloxacino. Disminuyeron las concentraciones de *E. coli*, subespecies de *Bacillus*, *Bacteroides vulgatus*, enterococos y subespecies de *Klebsiella*, así como de los anaerobios *Bifidobacterium*, *Eubacterium* y *Peptostreptococcus*. Estos cambios se normalizaron en dos semanas. No se detectó toxina de *Clostridium difficile*.

**Datos de sensibilidad in vitro:**

<b>Bacterias grampositivas</b>
<i>Sensibles</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> * incluidas cepas multirresistentes de <i>Streptococcus pneumoniae</i> [SPMR], incluidas cepas conocidas como SPRP ( <i>S. pneumoniae</i> resistente a la penicilina) y cepas resistentes a dos de los siguientes antibióticos o más: penicilina (CIM $\geq 2$ $\mu\text{g/ml}$ ), cefalosporinas de 2ª generación (por ejemplo, cefuroxima), macrólidos, tetraciclinas y trimetoprima/ sulfametoxazol.
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupo A)*
<i>Streptococcus milleri</i>
<i>Streptococcus mitior</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>
<i>Streptococcus anginosus</i> *
<i>Streptococcus constellatus</i> *

<i>Staphylococcus aureus</i> (incluidas cepas sensibles a la meticilina)*
<i>Staphylococcus cohnii</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (incluidas cepas sensibles a la meticilina)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Staphylococcus simulans</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Enterococcus faecalis</i> * (cepas sensibles a vancomicina y gentamicina solamente)
<b>Con sensibilidad intermedia</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (cepas resistentes a meticilina/ofloxacina)*
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (cepas resistentes a meticilina/ofloxacina)**

\*Además de ser sensible *in vitro*, demostró ser sensible en infecciones clínicas.

\*\*El moxifloxacino mostró actividad *in vitro* con valores de CIM en el rango de susceptibilidad en estafilococos resistentes a la meticilina que expresaban el gen *MecA* solamente. No se recomienda el uso de moxifloxacino si se identifican estas cepas.

<b>Bacterias gramnegativas</b>
<b>Sensibles</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> (incluidas cepas $\beta$ -lactamasa negativas y positivas)*
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> *
<i>Moraxella catarrhalis</i> (incluidas cepas $\beta$ -lactamasa negativas y positivas)*
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Escherichia coli</i> *
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter agglomerans</i>
<i>Enterobacter cloacae</i> *
<i>Enterobacter intermedios</i>
<i>Enterobacter sakazaki</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Providencia rettgeri</i>
<i>Providencia stuartii</i>
<b>Con sensibilidad intermedia</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Proteus mirabilis</i> *
<i>Neisseria gonorrhoea</i> *

\*Además de ser sensible *in vitro*, demostró ser sensible en infecciones clínicas.

<b>Anaerobios</b>
<b>Sensibles</b>
<i>Bacteroides distasonis</i>
<i>Bacteroides eggertii</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> *
<i>Bacteroides ovatus</i>
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> *
<i>Bacteroides uniformis</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Peptostreptococcus spp.</i> *
<i>Porphyromonas spp.</i>

<i>Porphyromonas anaerobius</i>
<i>Porphyromonas asaccharolyticus</i>
<i>Porphyromonas magnus</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Propionibacterium spp.</i>
<i>Clostridium perfringens*</i>
<i>Clostridium ramosum</i>
<b>Bacterias atípicas</b>
<b>Sensibles</b>
<i>Chlamydia pneumoniae*</i>
<i>Chlamydia trachomatis*</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae*</i>
<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Mycoplasma genitalum</i>
<i>Legionella pneumophila*</i>
<i>Coxiella burnetti</i>

\*Además de ser sensible *in vitro*, demostró ser sensible en infecciones clínicas.

La frecuencia de resistencia adquirida puede variar según las regiones geográficas y a lo largo del tiempo para ciertas especies. No obstante, hasta la fecha no se observó este efecto para el moxifloxacino. Se aconseja obtener la información local sobre la resistencia bacteriana, en particular al tratar infecciones graves. La información precedente constituye una guía sobre la probabilidad de que un microorganismo sea susceptible al moxifloxacino.

#### FARMACOCINETICA

**Absorción y biodisponibilidad:** luego de la administración oral moxifloxacino se absorbe en forma casi completa, la concentración máxima ( $C_{max}$ ) se alcanza en 0,5-4 horas ( $t_{max}$ ).

La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente de 91 %.

La farmacocinética es lineal en el rango de 50 a 1200 mg de dosis única y hasta 600 mg una vez al día durante 10 días. El estado de equilibrio se alcanza dentro de los 3 días. Después de una dosis oral de 400 mg las concentraciones máximas de 3,1 mg/l se alcanzan en 0,5 - 4 hs. Pico y valle de las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio (400 mg una vez al día) fueron 3,2 y 0,6 mg/l, respectivamente.

La administración concomitante de moxifloxacino, junto con los alimentos prolonga ligeramente el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones máximas en aproximadamente 2 horas y reduce ligeramente las concentraciones máximas en aproximadamente un 16%. El grado de absorción se mantuvo sin cambios. Como ABC / CIM es más predictivo de eficacia para los antibióticos quinolónicos, este efecto es clínicamente no relevante. Por lo tanto, moxifloxacino puede ser administrado independientemente de las comidas.

Después de una única infusión de 1 hora de 400 mg por vía intravenosa las concentraciones máximas de aproximadamente 4,1 mg/l se alcanzaron en plasma al final de la infusión, lo que corresponde a un aumento promedio de aprox. 26% en relación a la administración oral. La exposición al fármaco en términos de las ABC por un valor de aproximadamente 39 mg\*h/l es sólo ligeramente superior en comparación a la exposición tras la administración oral (35 mg\*h/l), de conformidad con la biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 91%.

Después de múltiples dosis por vía intravenosa (infusión de 1 hora), pico y valle de las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio (400 mg una vez al día) fueron entre 4,1 a 5,9 y 0,43 a 0,84 mg/l, respectivamente. En el estado de equilibrio la exposición a drogas en el intervalo de dosificación es de aproximadamente un 30% mayor que después de la primera dosis. El estado de equilibrio con concentraciones de 4,4 mg/l se observaron al final de una perfusión de 1h.

**Distribución:** El moxifloxacino se distribuye muy rápidamente a los espacios extravasculares. La exposición farmacológica, reflejada por el ABC ( $ABC_{norm}=6 \text{ kg}\cdot\text{h/l}$ ) es alta y el volumen de distribución en el estado de equilibrio ( $V_{SS}$ ) se aproxima a 2 l/kg. En saliva pueden ser alcanzadas concentraciones superiores a las plasmáticas. La unión a las proteínas, establecida en experimentos *in vitro* y *ex vivo* con un rango de 0,02 mg/l a 2 mg/l se acerca al 45 % y no depende de la concentración farmacológica. El moxifloxacino se une principalmente a la albúmina sérica. Debido a este bajo valor se observaron picos de alta concentraciones de la fracción libre  $> 10 \times \text{CIM}$ . El moxifloxacino alcanza altas concentraciones en los tejidos tales como el pulmón (líquido epitelial, macrófagos alveolares, tejidos bióticos), los senos (maxilar y los senos etmoides, pólipos nasales) y las lesiones inflamadas (líquido de las ampollas por cantáridas), donde las concentraciones totales exceden a las plasmáticas. En los líquidos intersticiales (saliva, intramuscular, subcutáneo) se registran concentraciones elevadas de la fracción libre. Además, los tejidos y líquidos abdominales, así como el aparato genital femenino contienen altas concentraciones del fármaco.

El pico de las concentraciones y los valores de concentración en los tejidos versus en plasma arrojaron resultados comparables para diversos tejidos diana para ambos modos de administración después de una dosis única de moxifloxacino de 400 mg.

**Metabolismo:** el moxifloxacino sufre biotransformación de Fase II y se excreta a través de las vías renal y biliar/fecal como fármaco inalterado, así como sulfo-compuesto (M1) y glucurónido (M2). M1 y M2 son los únicos metabolitos relevantes en los humanos, ambos son microbiológicamente inactivos. No se han observado, ni *in vitro* ni en Estudios metabólicos farmacocinéticos de Fase I, interacciones con otros medicamentos en los cuales se encontrara involucrado el sistema enzimático de biotransformación del citocromo P-450.

Independientemente de la ruta de administración los metabolitos M1 y M2 son encontrados en plasma en concentraciones inferiores a los de la droga origen. Estudios preclínicos han excluido posibles implicaciones de ambos metabolitos respecto a la seguridad y la tolerabilidad.

**Eliminación:** el moxifloxacino se elimina del plasma con una vida media terminal promedio de aproximadamente 12 horas. El clearance total aparente promedio después de una dosis de 400 mg oscila entre 179 a 246 ml/min. El clearance renal asciende a cerca de 24 - 53 ml / min sugiriendo una reabsorción tubular parcial de la droga por los riñones. La administración concomitante de probenecid y ranitidina no alteró el clearance renal de la droga.

Se obtuvo una recuperación casi total de aprox. 96-98% en peso de moxifloxacino de origen y de los metabolitos de la Fase II, independientemente de la vía de administración, sin observar señales de metabolización oxidativa.

**INDICACIONES**

AVELOX® está indicado, en adultos ( ≥ 18 años de edad), para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas causadas por cepas sensibles:

1) De las vías respiratorias como:

- sinusitis aguda
- exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica
- neumonía adquirida en la comunidad (NAC) incluyendo aquellos causados por cepas multiresistentes\*.

2) De la piel y tejidos blandos no complicadas.

3) Enfermedades inflamatorias pélvicas no complicadas (p. ej. infecciones del tracto genital superior femenino, incluyendo salpingitis y endometritis).

Avelox 400 mg comprimidos recubiertos no se recomienda como tratamiento único de la enfermedad inflamatoria pélvica leve a moderada, pero puede administrarse en combinación con otro agente antibacteriano apropiado (por ejemplo, una cefalosporina), debido a la creciente resistencia a moxifloxacin de *Neisseria gonorrhoeae* a menos que se pueda excluir *Neisseria gonorrhoeae* resistente a moxifloxacin.

4) Infecciones intra-abdominales complicadas incluyendo infecciones polimicrobianas tales como abscesos.

5) Infecciones de piel y de tejidos blandos complicadas (incl. Infecciones de pie diabético).

\*) *Streptococcus pneumoniae* resistente (MDRSP) incluyendo a cepas conocidas como PRSP (Penicilina-resistente *S. pneumoniae*), y cepas resistentes a dos o mas de los siguientes antibióticos: penicilina (MIC ≥ 2 µg/ml), 2<sup>da</sup> generación cefalosporinas (p. ej. cefuroximo), macrólidos, tetraciclinas, y trimetoprima /sulfametoxazol.

**POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION**

**ADULTOS:** Dosis: Salvo otra indicación médica se recomienda la siguiente dosificación:

1 comprimido (400 mg) de moxifloxacin una vez al día para todas las indicaciones.

**Forma de administración:** Los comprimidos deben ingerirse enteros con un vaso de agua, con o sin comidas.

**Duración del tratamiento:** La duración del tratamiento se determinará por la gravedad de la infección o la respuesta clínica. Las recomendaciones generales para el tratamiento de las infecciones son las siguientes:

<b><i>Infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores:</i></b>	
Exacerbación aguda de la bronquitis crónica	5 días
Neumonía adquirida en la comunidad	10 días
Sinusitis aguda	7 días
<b><i>Infecciones de piel y tejidos blandos no complicadas</i></b>	7 días
<b><i>Infecciones de piel y tejidos blandos complicadas</i></b>	7 – 21 días (tiempo total de tratamiento secuencial: tratamiento intravenoso continuado por tratamiento oral)
<b><i>Enfermedades inflamatorias pélvicas no</i></b>	14 días

<b>complicadas</b>	
<b>Infecciones intra-abdominales complicadas</b>	5 – 14 días (tiempo total de tratamiento secuencial: tratamiento intravenoso continuado por tratamiento oral)

AVELOX 400 mg se ha estudiado en pruebas clínicas con tratamientos de hasta 14 días.

#### Ancianos

No se precisan ajustes de dosis en los ancianos. Ver: "**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**".

#### Niños

La eficacia y seguridad de moxifloxacino en niños y adolescentes no ha sido establecida (ver contraindicaciones)

#### Disfunciones hepáticas

No se precisa ajuste de dosis en pacientes con disfunción hepática (ver, además, advertencias especiales y precauciones especiales de uso en pacientes con cirrosis hepática.

#### Disfunción renal

No se precisa ajuste de dosis en pacientes con cualquier grado de disfunción renal (incluso con clearance de creatinina  $\leq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y en pacientes en diálisis crónica, por ejemplo, hemodiálisis y diálisis peritoneal ambulatoria continua.

#### Diferencias interétnicas

No se precisa ajuste en diferentes grupos étnicos.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad conocida al moxifloxacino, a otra quinolona o a alguno de los excipientes.

No administrar en el embarazo y lactancia (Ver: "Advertencias y Precauciones. Efectos sobre el embarazo y lactancia"):

Pacientes menores de 18 años de edad.

### **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

- Moxifloxacino, al igual que otras quinolonas y macrólidos, ha demostrado prolongar el intervalo QT del electrocardiograma de algunos pacientes.

Ya que las mujeres tienden a tener una línea basal del intervalo QTc más prolongada comparada con la de los hombres, suelen ser más sensibles a medicaciones que prolongan este intervalo. Pacientes ancianos suelen ser asimismo más susceptibles a los efectos de drogas que actúan sobre el intervalo QT. La magnitud de la prolongación QT puede aumentar al aumentar las concentraciones de la droga. Por lo tanto, la dosis recomendada no debería excederse. La prolongación QT puede llevar a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo "torsade de pointes". No se ha registrado ningún caso de morbimortalidad cardiovascular atribuible a la prolongación QTc con el tratamiento con moxifloxacino en más de 9.000 pacientes, sin embargo, ciertas condiciones predisponentes pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

El tratamiento con moxifloxacino debería evitarse en pacientes con prolongación del intervalo QT, pacientes con hipocaliemia no corregida y en pacientes que reciben agentes antiarrítmicos clase IA (por ejemplo: quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol), debido a falta de experiencia clínica con la droga en esta población de pacientes. Ya que no puede excluirse la aparición de un efecto aditivo sobre el intervalo QT, el moxifloxacino debería ser utilizado con precaución en los siguientes casos:

- pacientes tratados concomitantemente con drogas que prolongan el intervalo QT como la cisaprida, eritromicina, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos.
- pacientes con actuales condiciones proarrítmicas, tales como bradicardia clínicamente significativa o isquemia miocárdica aguda.
- pacientes con cirrosis hepática donde no pueda excluirse la preexistencia de una prolongación del intervalo QT.
- pacientes mujeres y ancianos, más susceptibles a drogas que prolongan el intervalo QT.
- casos de hepatitis fulminante que potencialmente pueden provocar falla hepática (inclusive fatal) han sido reportados con moxifloxacino. Los pacientes deben ser informados de avisar a su médico antes de continuar el tratamiento, en caso de presentarse los síntomas de una falla hepática.
- Se han reportado casos de reacción de piel y aparición de ampollas tipo síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica con el tratamiento con moxifloxacino. Los pacientes deben estar advertidos antes de continuar con el tratamiento y avisar inmediatamente a su médico en caso de presentarse reacciones en piel y mucosas.
- El tratamiento con quinolonas puede provocar crisis epilépticas. Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes donde se sospecha o conocen alteraciones del SNC que puedan predisponer a accesos o reducción del umbral convulsivo.
- *Sistema musculoesquelético*

*>En pacientes que reciben quinolonas, entre ellas ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino y moxifloxacino, se han detectado casos de rupturas de tendón a nivel del hombro, de la mano y especialmente tendón de Aquiles u otros que requirieron cirugía o trajeron aparejado como resultado una incapacidad prolongada. Los informes de Farmacovigilancia post-marketing indican que este riesgo se incrementa en pacientes que reciben o hayan recibido tratamiento con corticosteroides, especialmente en los mayores de 65 años. Debe discontinuarse la administración del producto si el paciente presenta síntomas sugestivos de tendinitis (dolor, inflamación) o ruptura de tendón. Los pacientes deben descansar y abstenerse de hacer ejercicios hasta haberse descartado el diagnóstico de tendinitis o de ruptura de tendón. La ruptura puede ocurrir desde las 48 hs. de iniciado el tratamiento con cualquiera de las drogas referidas, hasta luego de haber finalizado el mismo.*

*Pacientes mayores de 65 años tienen mayor riesgo de desarrollar alteraciones severas en los tendones, incluyendo ruptura, con el tratamiento con cualquiera de las quinolonas referidas. Este riesgo es mayor en pacientes que reciben o hayan estado en tratamiento con corticosteroides. Usualmente la ruptura se observa en el tendón de Aquiles, o tendones de mano u hombro y*

pueden ocurrir durante o varios meses después de completar la terapia antibiótica. Los pacientes deben ser informados de dicho efecto adverso, aconsejándose la suspensión de la ingesta si se presenta alguno de los síntomas mencionados, e informando de inmediato a su médico.<

- Con el uso de antibióticos de amplio espectro, incluyendo moxifloxacino, se ha informado sobre la presentación de casos de colitis asociada a antibióticos; por lo tanto, en pacientes con diarrea severa asociada al uso de moxifloxacino es importante considerar este diagnóstico. Si se presenta este cuadro clínico deberán aplicarse inmediatamente medidas terapéuticas adecuadas. Está contraindicado el uso de antiperistálticos en pacientes que desarrollan diarrea seria.
- Se deberá utilizar moxifloxacino con precaución en pacientes con miastenia gravis debido a que se pueden exacerbar los síntomas.
- Las quinolonas han mostrado causar reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. Sin embargo, no se ha observado fotosensibilidad con moxifloxacino en estudios preclínicos y clínicos especialmente diseñados. Más aún, desde que ha sido inicialmente introducido al mercado, no ha habido evidencia clínica que el moxifloxacino haya provocado reacciones de fotosensibilidad. No obstante, los pacientes deberían ser advertidos sobre la conveniencia de evitar una exposición extensa a radiaciones UV o solares.
- En algunos casos ocurrieron hipersensibilidad y reacciones alérgicas después de la primera toma. En tales casos debe informarse inmediatamente al médico.  
En muy raras ocasiones las reacciones anafilácticas pueden progresar hasta un shock que ponga en peligro la vida, en algunos casos tras la primera toma. En tales casos debe interrumpirse el tratamiento con moxifloxacino, requiriéndose tratamiento médico (p. ej. tratamiento antishock).
- No es recomendable el uso de moxifloxacino como comprimidos recubiertos en pacientes con una enfermedad inflamatoria pélvica complicada (p. ej. relacionado con un absceso tubo-ovárico o pélvico) en los cuales el tratamiento endovenoso es el indicado.

### **INTERACCIONES**

Se ha demostrada la ausencia de interacciones clínicamente relevantes entre el moxifloxacino y las siguientes sustancias: atenolol, ranitidina, suplementos de calcio, teofilina, contraceptivos orales, glibenclamida, itraconazol, digoxina, morfina, probenecid. No se requiere ajuste de dosis con estas drogas.

**Antiácidos, minerales y multivitamínicos:** la ingestión concomitante de moxifloxacino con antiácidos, minerales y multivitamínicos puede alterar la absorción del fármaco debido a la formación de quelatos con los cationes multivalentes contenidos en estas preparaciones. Esto puede producir concentraciones plasmáticas muy inferiores a las deseadas. Por tanto, los antiácidos, los fármacos antiretrovirales y otras preparaciones que contengan magnesio, aluminio, sucralfato y otros fármacos que contengan hierro o zinc deben administrarse al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la administración de una dosis oral de moxifloxacino.

**Warfarina:** no se han observado interacciones durante el tratamiento concomitante con warfarina en el tiempo de protrombina y otros parámetros de la coagulación.

**Cambios en el RIN (relación internacional normalizada):** se han descrito casos de aumento de la actividad anticoagulante en pacientes que toman anticoagulantes orales en forma concomitante con antibióticos, incluido moxifloxacino. La enfermedad infecciosa (y el proceso inflamatorio que la acompaña), la edad y el estado general del paciente constituyen factores de riesgo. A pesar de que en los estudios clínicos no se ha demostrado ninguna interacción entre el moxifloxacino y la warfarina, deberá controlarse la RIN y, en caso necesario, ajustar apropiadamente la dosis de anticoagulante oral.

**Digoxina:** la administración simultánea con digoxina no altera significativamente la farmacocinética de ambos fármacos. Después de la administración repetida en voluntarios sanos, el moxifloxacino aumentó la  $C_{máx}$  de digoxina en un 30% aproximadamente en el estado de equilibrio sin afectar el ABC o las concentraciones mínimas (valle).

**Carbón:** la administración simultánea de carbón y 400 mg de moxifloxacino por vía oral, redujo la biodisponibilidad de la droga más del 80%. La administración de carbón activado en la etapa temprana de la absorción previene un mayor incremento en los niveles sistémicos en casos de sobredosis.

**Alimentos y productos lácteos:** la absorción de moxifloxacino no se vio alterada por la ingestión de alimentos. Por lo tanto, moxifloxacino puede tomarse independientemente de las comidas.

#### **Efectos sobre el embarazo y lactancia:**

**Embarazo:** no se ha establecido la seguridad de uso de moxifloxacino durante el embarazo en humanos. Se han informado lesiones articulares reversibles en niños que recibieron ciertas quinolonas, sin embargo estos efectos no han sido observados en fetos expuestos. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en humanos; en consecuencia el uso de moxifloxacino durante el embarazo está contraindicado.

**Lactancia:** Así como sucede con otras quinolonas, el moxifloxacino ha demostrado producir lesiones en articulaciones que soportan el peso en animales inmaduros. Evidencias preclínicas han mostrado que pequeñas cantidades de moxifloxacino pueden ser secretadas por la leche humana. No existen datos en lactantes ni en mujeres durante el período de lactancia; en consecuencia el uso de moxifloxacino durante la lactancia se encuentra contraindicada.

**Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas:** Las fluoroquinolonas incluyendo el moxifloxacino pueden alterar la habilidad para conducir u operar maquinarias debido a su efecto sobre el SNC.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

A continuación, se presentan las reacciones adversas al medicamento (RAM) basadas en todos los estudios clínicos con moxifloxacino 400 mg (tratamiento oral y secuencial), clasificadas según las categorías de frecuencia CIOMS III (n total = 12.984, incluyendo n = 2.535 en los estudios de tratamiento secuencial; fecha: diciembre del 2005):

Las RAM clasificadas como "frecuentes" sucedieron con una frecuencia inferior al 3%, a excepción de las náuseas y la diarrea.

Las RAM derivadas de los informes posteriores a la comercialización (fecha: junio del 2.008) se realzan en **negrita y cursiva**.

Descripción clínica	Frecuentes de $\geq 1\%$ a $< 10\%$	Poco frecuentes de $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$	Raras de $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$	Muy raras $< 0,01\%$
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
<b>Sobreinfecciones Inducidas por antibióticos</b>	Sobreinfecciones micóticas			
<b>Trastornos hemolinfáticos</b>				
<b>Cambios en el recuento de células sanguíneas</b>		Anemia Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia		
<b>Alteraciones de la coagulación</b>		Prolongación del tiempo de protrombina/ aumento de RIN	Valor anormal de tromboplastina	Aumento del valor de protrombina /descenso de RIN  Valores anormales de protrombina / RIN
<b>Trastornos inmunitarios</b>				
<b>Reacciones de hipersensibilidad aguda</b>		Reacción alérgica Prurito Exantema Urticaria Eosinofilia sanguínea	Reacción anafiláctica/ anafiloide  Edema alérgico / angioedema (incl. edema laríngeo potencialmente mortal)	Shock anafiláctico/ anafiloide (potencialmente mortal)
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>				
<b>Cambios en los parámetros de laboratorio</b>		Hiperlipidemia	Hiperglucemia Hiperuricemia	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				
<b>Trastornos del comportamiento</b>		Reacciones de ansiedad  Hiperactividad psicomotora/ agitación	Labilidad emocional  Depresión ( <i>en casos muy raros con riesgo de autolesión</i> )  Alucinaciones	Despersonalización  Reacciones psicóticas ( <i>con un posible riesgo de autolesión</i> )
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
<b>Alteración inespecífica de la percepción periférica</b>		Parestesias y disestesias	Hipoestesia	Hiperestesia

<b>Trastornos olfativos y gustativos</b>		Trastornos del gusto (incl. ageusia en casos muy raros)	Trastornos olfativos (incl. anosmia)	
<b>Aumento de la actividad neurológica</b>	Cefalea Mareos	Confusión y desorientación Trastornos del sueño Temblor Vértigo	Pesadillas Alteraciones de la coordinación (incl. trastornos de la marcha, esp. a causa de mareos y vértigo; <b>en casos muy raros inducen caídas con lesiones, esp. entre los ancianos</b> )  Crisis epilépticas con diferentes manifestaciones clínicas (incl. convulsiones de tipo gran mal)	
<b>Disminución de la actividad neurológica</b>		Somnolencia	Alteraciones de la atención Trastornos del habla Amnesia	
<b>Trastornos oculares</b>				
<b>Trastornos oculares</b>		Trastornos visuales (especialmente durante las reacciones sobre el SNC)		
<b>Trastornos acústicos y vestibulares</b>				
<b>Trastornos del oído</b>			Tinnitus	
<b>Trastornos cardiovasculares</b>				
<b>Alteraciones de la repolarización</b>	Prolongación del intervalo QT de pacientes con hipopotasemia	Prolongación del intervalo QT		
<b>Arritmias inespecíficas</b>		Palpitaciones Taquicardia		Arritmias inespecíficas
<b>Arritmias ventriculares</b>			Taquiarritmias ventriculares	<b>Taquicardia helicoidal*</b> <b>Paro cardíaco*</b> <b>*(especialmente en pacientes con graves trastornos proarrítmicos subyacentes, como bradicardia con significación clínica o isquemia miocárdica aguda)</b>

<b>Síntomas cardiovasculares inespecíficos</b>		Vasodilatación	Síncope Hipertensión Hipotensión	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
<b>Síntomas respiratorios inespecíficos</b>		Disnea (incl. trastornos asmáticos)		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
<b>Síntomas gastrointestinales</b>	Náuseas Vómitos Dolores gastrointestinales y abdominales	Anorexia Constipación Dispepsia Flatulencia Gastroenteritis (excepto gastroenteritis erosiva) Aumento de amilasa	Disfagia Estomatitis	
<b>Trastornos diarreicos inducidos por antibióticos</b>	Diarrea		Colitis asociada a antibióticos (en casos muy raros, asociada a complicaciones potencialmente mortales)	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				
<b>Reacciones hepáticas leves a moderadas</b>	Aumento de transaminasas	Trastorno de la función hepática (incl. aumento de LDH) Aumento de bilirrubina Aumento de gamma-glutamilttransferasa Aumento de fosfatasa alcalina en sangre		
<b>Reacciones hepáticas graves</b>			Ictericia Hepatitis (predominantemente e colestásica)	<b>Hepatitis fulminante con falla hepática potencialmente mortal (se incluyen casos fatales).</b>
<b>Lesiones de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
<b>Reacciones cutáneas ampollares</b>				<b>Reacciones cutáneas ampollares como el síndrome de Stevens-Johnson</b>

				<b>o necrólisis epidérmica tóxica (potencialmente mortal)</b>
<b>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y los huesos</b>				
<b>Trastornos tendinosos</b>			Tendinitis	<b>Rotura tendinosa</b>
<b>Trastornos musculares y articulares inespecíficos</b>		Aitralgias Mialgias	Incremento del tono muscular y calambres musculares	Artritis <b>Trastornos de la marcha (causados por síntomas musculares, tendinosos o articulares). Exacerbación de los síntomas de la miastenia gravis.</b>
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
<b>Alteraciones de la función renal</b>		<b>Deshidratación (causada por diarrea o por reducción de la ingestión de líquidos)</b>	Alteraciones de la función renal Insuficiencia renal (debida a la deshidratación, esp. en ancianos con alteraciones renales preexistentes)	
<b>Trastornos generales y locales</b>				
<b>Sensación generalizada de malestar</b>		Sensación de malestar Dolores inespecíficos Sudoración		
<b>Reacciones en el lugar de la infusión</b>	Reacciones en el lugar de inyección e infusión	(Trombo)flebitis en el lugar de la infusión		
<b>Trastornos generales</b>			Edema	

Los siguientes efectos adversos son más frecuentes en el subgrupo de pacientes con tratamiento secuencial i.v./ oral:

Frecuentes: Aumento de la gamma-glutamyltransferasa

Poco frecuentes: Taquiarritmias ventriculares, hipotensión, edema, colitis asociada a antibióticos (en casos muy raros asociada a complicaciones con riesgo mortal), crisis epilépticas con diferentes manifestaciones clínicas (incl. convulsiones de tipo gran mal), alucinaciones, alteraciones de la función renal e insuficiencia renal, debida a la deshidratación, en especial de ancianos con trastornos renales preexistentes).

**SOBREDOSIS**

Los datos disponibles de sobredosis son limitados. Se administraron dosis únicas de hasta 1200 mg y dosis múltiples de 600 mg de moxifloxacino durante 10 días, a sujetos sanos, sin que se registraran efectos no deseados significativos. En caso de sobredosis, se recomienda iniciar tratamiento médico adecuado según la condición clínica del paciente.

El uso temprano de carbón activado, después de la administración de oral, ayuda a evitar el incremento excesivo de la exposición sistémica al moxifloxacino en caso de sobredosis.

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

En Argentina:

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

En Uruguay:

CIAT: (02) 1722

En Paraguay

Centro Nacional de Toxicología – Emergencias Médicas– Telef. 204-800.

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

Guardar en lugar seco y conservar a temperaturas inferiores a 25°C.

Conservar los comprimidos en el envase original.

"Este medicamento debe ser usado, exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

No utilizar luego de la fecha de vencimiento.

**PRESENTACION**

Envases con 5 y 7 comprimidos recubiertos.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer Schering Pharma AG, Leverkusen, Alemania.

Importado y distribuido por BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652-(B1605EHD), Munro, Prov. Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado: N° 48114

V:CCDS17 + Disp 6290 11/2008

Fecha de la última revisión

## PROYECTO DE ROTULO

AVELOX®

MOXIFLOXACINO

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Clorhidrato de moxifloxacino .....436,8 mg

correspondiente a 400 mg de moxifloxacino en un excipiente de celulosa microcristalina, croscaramelosa sódica, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, óxido férrico, hipromelosa, macrogol 4000 y dióxido de titanio.

POSOLOGIA

Según prescripción médica.

ADVERTENCIAS

"Este medicamento debe ser usado, exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

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

Guardar en lugar seco y conservar a temperaturas inferiores a 25°C.

Conservar los comprimidos en el envase original.

No utilizar luego de la fecha de vencimiento.

PRESENTACION

Envases con 5 y 7 comprimidos recubiertos.

® Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer HealthCareAG, Leverkusen, Alemania.

Importado y distribuido por BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652-(B1605EHD), Munro, Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado: N° 48.114

Fecha de vencimiento:

Número de partida y serie