



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-21396175-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-21396175-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma QUIMICA MONTPELLIER SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BACTIFREN / LEVOFLOXACINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LEVOFLOXACINA 500 mg y 750 mg; aprobada por Certificado N° 53.987.

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 modificatorias.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma QUIMICA MONTPELLIER SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BACTIFREN / LEVOFLOXACINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS

RECUBIERTOS / LEVOFLOXACINA 500 mg y 750 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-99975259-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-99975516-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.987, 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 rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-21396175-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.12.11 17:48:41 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2019.12.11 17:48:44 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

BACTIFREN® 500

BACTIFREN® 750

LEVOFLOXACINA

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Bactifren® 500: cada comprimido recubierto contiene: levofloxacina hemihidrato 512,46 mg. (equiv. a 500 mg de levofloxacina anhidra)

Excipientes: povidona 61,0 mg, croscarmelosa sódica 27,0 mg, estearato de magnesio 7,5 mg, celulosa microcristalina c.s.p. 790,0 mg, Opadry II White (85F28751) 15,5 mg, Opadry Clear 2,4 mg, Rojo Punzó 1,6 mg, sacarina sódica 528 mcg, vainillina 31 mcg.

Bactifren® 750: cada comprimido recubierto contiene: levofloxacina hemihidrato 768,68 mg. (equiv. a 750 mg de levofloxacina anhidra)

Excipientes: povidona 92,0 mg, croscarmelosa sódica 41,0 mg, estearato de magnesio 14,5 mg, celulosa microcristalina c.s.p. 1200,0 mg, Opadry II White (85F28751) 26,0 mg, Opadry Clear 3,3 mg, Amarillo Ocaso 42,0 mcg, sacarina sódica 870 mcg, vainillina 51 mcg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico de la familia de las quinolonas; fluoroquinolonas (J01MA12).

INDICACIONES

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET- Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de los agentes antibacterianos al momento de prescribir levofloxacina para las siguientes indicaciones.

Bactifren® 500 – 750 está indicado a partir de los 18 años de edad, para el tratamiento de las infecciones producidas por cepas de microorganismos sensibles a la levofloxacina, causantes de:

- Neumonía nosocomial.
- Neumonía adquirida en la comunidad.
- Infecciones complicadas y no complicadas de la piel y de partes blandas (abscesos, celulitis, forúnculos, impétigo, pioderma, heridas infectadas).
- Prostatitis crónica bacteriana.
- Infecciones complicadas del tracto urinario.
- Pielonefritis aguda.
- Peste
- Ántrax inhalatorio (post exposición)

La levofloxacin se debe utilizar únicamente, cuando el uso de los antibacterianos comúnmente indicados para el tratamiento de las siguientes infecciones, se considere inapropiado.

- Sinusitis maxilar aguda.
- Exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica.
- Infecciones no complicadas del tracto urinario.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica:

La levofloxacin es un antibacteriano sintético de amplio espectro. Pertenece al grupo de las fluoroquinolonas. Es el enantiómero S (-) (levorrotatorio) de la ofloxacin.

Mecanismo de acción: el mecanismo de acción de la levofloxacin reside en la inhibición de la topoisomerasa IV bacteriana y de la ADN girasa, enzimas requeridas para la replicación, transcripción, reparación y recombinación de ADN.

El principal mecanismo de resistencia está asociado con las mutaciones de la girasa A.

La resistencia a la levofloxacin debido a las mutaciones espontáneas in vitro ocurre raramente (rango 10^{-9} - 10^{-10}). Aunque se ha observado resistencia cruzada entre la levofloxacin y otras fluoroquinolonas, algunos microorganismos resistentes a otras fluoroquinolonas pueden ser susceptibles a la levofloxacin.

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



Puntos de corte clínicos EUCAST para levofloxacina:

Patógeno	Sensible	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>S.pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> , ^{2,3}	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>M. catarrhali</i> ³	≤1 mg/l	>1 mg/l
Puntos de corte no relacionados con especies específicas. ⁴	≤1 mg/l	>1 mg/l

¹ Los puntos de corte se refieren a las dosis altas de tratamiento.

² Nivel bajo de resistencia a las fluoroquinolonas (ciprofloxacino CMI de 0,12 -0,5 mg/l) puede ocurrir pero no hay evidencia que esta resistencia tenga una importancia clínica en las infecciones del tracto respiratorio debidas a H. influenzae.

³ Cepas con valores CMI por encima del punto de corte son muy raras o no se han notificado. Los tests de identificación y sensibilidad antimicrobiana en cualquier aislado deben repetirse y si el resultado se confirma, se debe enviar el aislado a un laboratorio de referencia. Hasta que no tengamos una evidencia en relación a la respuesta clínica para el extracto confirmado con CMI por encima del punto de corte actual, se deberá notificar como resistente.

⁴ Los puntos de corte corresponden a una dosis por vía oral de 500 mg x 1 a 500 mg x 2 y a una dosis por vía intravenosa de 500 mg x 1 a 500 mg x 2.

La prevalencia de resistencias para las especies determinadas puede variar geográficamente y con el tiempo, 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 aerobias Gram-positivas:
<i>Bacillus anthracis</i>
<i>Staphylococcus aureus sensibles a meticilina.</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus.</i>
<i>Streptococci, grupo C y G.</i>
<i>Streptococcus agalactiae.</i>
<i>Streptococcus pneumoniae.</i>
<i>Streptococcus pyogenes.</i>
Bacterias aerobias Gram-negativas:
<i>Eikenella corrodens.</i>
<i>Haemophilus influenzae.</i>
<i>Haemophilus para-influenzae.</i>
<i>Klebsiella oxytoca.</i>
<i>Moraxella catarrhalis.</i>
<i>Pasteurella multocida.</i>
<i>Proteus vulgaris.</i>
<i>Providencia rettgeri.</i>
Bacterias anaerobias:
<i>Peptostreptococcus.</i>
Otras:
<i>Chlamydophila pneumoniae.</i>
<i>Chlamydophila psittaci.</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Legionella pneumophila.</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae.</i>
<i>Mycoplasma hominis.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum.</i>
Especies para las cuales una resistencia adquirida puede ser un problema.
Bacterias aerobias Gram-positivas:



<i>Enterococcus faecalis.</i>
<i>Staphylococcus aureus resistentes a meticilina#.</i>
<i>Staphylococcus spp coagulasa negativo.</i>
Bacterias aerobias Gram-negativas:
<i>Acinetobacter baumannii.</i>
<i>Citrobacter freundii.</i>
<i>Enterobacter aerogenes.</i>
<i>Enterobacter cloacae.</i>
<i>Escherichia coli.</i>
<i>Klebsiella pneumoniae.</i>
<i>Morganella morganii.</i>
<i>Proteus mirabilis.</i>
<i>Providencia stuartii.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa.</i>
<i>Serratia marcescens.</i>
Bacterias anaerobias:
<i>Bacteroides fragilis.</i>
Cepas intrínsecamente resistentes.
Bacterias aerobias Gram-positivas:
<i>Enterococcus faecium.</i>

S. aureus resistente a la meticilina es probable que presente co-resistencia a las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacina.

La misma es una lista orientativa. La resistencia y la susceptibilidad de los gérmenes implicados varían continuamente.

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET- Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de las sociedades científicas) referentes al uso adecuado de los agentes antibacterianos al momento de prescribir levofloxacina.



Farmacocinética:

Absorción: la levofloxacin es absorbida rápida y casi completamente por vía oral. Las concentraciones pico plasmáticas se alcanzan luego de una a dos horas de la toma. La biodisponibilidad absoluta es del 99% aproximadamente.

La farmacocinética de la levofloxacin es lineal y predecible para los regímenes de dosis única o de múltiples dosis.

El estado estacionario se alcanza luego de 48 hs. en los esquemas de una sola toma diaria de 500 mg ó 750 mg. Las Cmax. y Cmin. alcanzadas con los regímenes posológicos de 500 mg una vez al día son aprox. $5,7 \pm 1,4$ y $0,5 \pm 0,2$ $\mu\text{g} / \text{ml}$ respectivamente, mientras que para los regímenes posológicos de 750 mg son aprox. $8,6 \pm 1,9$ y $1,1 \pm 0,4$ $\mu\text{g} / \text{ml}$.

La administración con los alimentos tiene poco efecto sobre la absorción del producto; el tmax. se prolonga en aprox. 1 h y la Cmax. disminuye en aprox. 14%.

Distribución: luego de dosis únicas o múltiples de 500 mg ó 750 mg, la levofloxacin se distribuye ampliamente en los tejidos (volumen de distribución 74 - 112 l.). Alcanza concentraciones pico en tejidos cutáneos y fluido ampollar de voluntarios sanos luego de aprox. 3 hs. de la toma.

La levofloxacin se une a las proteínas séricas en un 24 a 38% (principalmente a albúmina). La unión a las proteínas es independiente de la concentración de la droga.

Metabolismo: la levofloxacin es estereoquímicamente estable en plasma y orina y no se invierte metabólicamente al enantiómero D (+) ofloxacin.

La levofloxacin sólo sufre un escaso metabolismo en los humanos y es excretada mayoritariamente como droga inalterada en la orina. Tras la administración oral, aproximadamente el 87% de la dosis fue recuperada como droga inalterada en la orina dentro de las 48 hs. Menos del 4% fue recuperada en las heces dentro de las 72 hs. Menos del 5% fue recuperada en la orina como metabolitos desmetil y N-óxido de levofloxacin. Estos tienen escasa actividad farmacológica.

Excreción: la vida media de eliminación plasmática terminal de la levofloxacin es de aproximadamente 6-8 hs. El clearance renal, en exceso con respecto a la velocidad de filtración glomerular sugiere que adicionalmente a la filtración glomerular ocurre secreción de levofloxacin. La secreción de la levofloxacin ocurre en el túbulo contorneado proximal.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: no se han encontrado diferencias significativas en la farmacocinética de levofloxacin entre adultos jóvenes y pacientes de edad avanzada.



Insuficiencia renal: el clearance de levofloxacina está sustancialmente reducido y la vida media de eliminación está prolongada en los pacientes con deterioro de la función renal ($Cl_{cr} < 50$ ml/min).

Insuficiencia hepática: debido al mínimo metabolismo hepático de la levofloxacina, no es de esperar que la insuficiencia hepática afecte la farmacocinética de esta droga.

Datos preclínicos sobre seguridad:

No hay datos preclínicos que revelen un especial riesgo en los humanos basándose en los estudios convencionales de toxicidad de dosis única, toxicidad a dosis repetida, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva y del desarrollo.

La levofloxacina no produjo efectos sobre la fertilidad o la función reproductora en las ratas y su único efecto sobre el feto fue un retraso de su maduración como resultado de la toxicidad del producto sobre las madres.

La levofloxacina no indujo mutaciones génicas en las células bacterianas o de mamífero, pero indujo aberraciones cromosómicas in vitro en las células pulmonares de hámster chino. Estos efectos se pueden atribuir a la inhibición de la topoisomerasa II. Los ensayos in vivo (tests del micronúcleo, de intercambio de cromátidas hermanas, de síntesis de ADN no programada, y letal dominante) no mostraron ningún tipo de potencial genotóxico.

Los estudios en ratones mostraron que la levofloxacina tiene actividad fototóxica sólo a dosis muy elevadas.

La levofloxacina no mostró ningún potencial genotóxico en un ensayo de fotomutagenicidad y redujo el desarrollo de tumores en un estudio de fotocarcinogénesis.

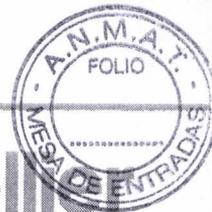
Al igual que con otras fluoroquinolonas, la levofloxacina mostró efectos sobre los cartílagos (vesículas y cavidades) en las ratas y perros. Estos hallazgos fueron más marcados en los animales jóvenes.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis depende del tipo y severidad de la infección y de la susceptibilidad del patógeno presumiblemente causante.

La dosis usual es de 250-750 mg/día.

Esquema posológico orientativo en adultos, a partir de los 18 años de edad, con función renal normal (clearance de creatinina > 50 ml/min):



Infección	Dosis/día (mg)	Duración del tratamiento (días)
Neumonía nosocomial	750	7 - 14
Neumonía adquirida en la comunidad	500	7 - 14
	750	5
Infecciones complicadas de la piel y partes blandas	750	7 - 14
Infecciones no complicadas de la piel y partes blandas	500	7 - 10
Prostatitis crónica	500	28
Infecciones complicadas del tracto urinario	250	10
	750	5
Pielonefritis aguda	250	10
	750	5
Peste	500	7 - 14
Ántrax inhalatorio (post exposición)	500	60

Para las siguientes infecciones se administrará levofloxacin únicamente, cuando el uso de los antibacterianos comúnmente indicados, se considere inapropiados.

Infección	Dosis/día (mg)	Duración del tratamiento (días)
Infecciones no complicadas del tracto urinario	250	3
Exacerbación aguda de la bronquitis crónica	500	7
Sinusitis aguda bacteriana	500	10 - 14
	750	5

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: usualmente no se requiere ajustar la dosis en los pacientes ancianos. Sin embargo, dado que esta población es más propensa a sufrir deterioro de la función renal, y que la levofloxacin se excreta principalmente por la orina, se deberá proceder con precaución al momento de seleccionar la dosis inicial (puede ser de utilidad realizar un monitoreo de la función renal).

Insuficiencia renal: se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Esquema posológico orientativo a partir de los 18 años de edad, con deterioro de la función renal:

Dosis en adultos con función renal normal	CICr 20 - 49 ml/min	CICr 10 - 19 ml/min	Pacientes con hemodiálisis
750 mg/día	750 mg /48 hs	Dosis inicial: 750 mg Luego: 500 mg/48 hs	
500 mg/día	Dosis inicial: 500 mg Luego: 250 mg/día	Dosis inicial: 500 mg Luego: 250 mg/48 hs	
250 mg/día	Sin ajustes de dosis	250 mg/48 hs	No hay información disponible

Insuficiencia hepática: los pacientes con insuficiencia hepática no requieren ajustes de la dosis.

Modo de administración: los comprimidos deben ingerirse con medio vaso de agua aproximadamente. Pueden partirse por la ranura para adaptar la dosis. Deben tomarse al menos 2 hs. antes o 2 hs. después de la administración de sales de hierro, antiácidos y sucralfato, debido a que podría haber disminución de la absorción (véase Interacciones Medicamentosas). Los comprimidos pueden ser ingeridos con o fuera de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a la levofloxacina, antimicrobianos quinolónicos o a cualquiera de los componentes del producto.
- Pacientes epilépticos.
- Pacientes con antecedentes de problemas de tendón debidos a fluoroquinolonas.
- Menores de 18 años.
- Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS:

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET- Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de las sociedades científicas) referentes al uso adecuado de los agentes antibacterianos al momento de prescribir levofloxacina.



- Los estudios epidemiológicos informan de un aumento del riesgo de aneurisma y disección aórtica tras la administración de fluoroquinolonas, en particular en la población de edad avanzada.

Por consiguiente, las fluoroquinolonas solo se deben utilizar tras una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo y tras considerar otras opciones terapéuticas en los pacientes con antecedentes familiares de aneurisma, en pacientes diagnosticados de aneurisma aórtico y/o disección aórtica preexistentes o en presencia de otros factores de riesgo o trastornos que predispongan para aneurisma y disección aórticos (por ejemplo, síndrome de Marfan, síndrome vascular de Ehlers-Danlos, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behçet, hipertensión, aterosclerosis conocida).

En caso de dolor abdominal, torácico o de espalda repentino, se indicará a los pacientes que consulten de inmediato con un médico.

- S.aureus resistente a meticilina (SARM): con mucha probabilidad presenta co-resistencia a las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacina. Por lo tanto no se recomienda la levofloxacina para el tratamiento de infecciones producidas por SARM conocidas o sospechadas a no ser que los resultados de laboratorio hayan confirmado la sensibilidad del organismo a levofloxacina (y los agentes antibacterianos recomendados habitualmente para el tratamiento de las infecciones por SARM sean considerados inadecuados).
- La levofloxacina se puede utilizar en el tratamiento de la Sinusitis Bacteriana Aguda y de la Exacerbación Aguda de la Bronquitis Crónica cuando estas infecciones se hayan diagnosticado adecuadamente.
- La resistencia a las fluoroquinolonas de E. coli - el microorganismo más comunmente implicado en las infecciones del tracto urinario - puede variar. Los prescriptores deben de tener en cuenta las tasas de resistencia local en E. coli a las fluoroquinolonas.
- Ántrax por inhalación: el uso en los humanos se basa en los datos de sensibilidad del *Bacillus anthracis* in vitro y en los datos procedentes de la experimentación animal junto con datos limitados en los humanos. Los médicos prescriptores deben referirse a los documentos consensuados tanto a nivel nacional y/o internacionalmente en cuanto al tratamiento del ántrax.
- Tendinitis y rotura de tendones: la tendinitis puede aparecer raramente. Afecta generalmente al tendón de Aquiles, pudiendo llegar a producirse una rotura del tendón.

La tendinitis y rotura del tendón, algunas veces de forma bilateral, puede producirse en las 48 horas siguientes al inicio del tratamiento con levofloxacina y se han notificado hasta varios meses después de la interrupción del tratamiento. El riesgo de tendinitis y de rotura del tendón es mayor en los pacientes de más de 60 años, en pacientes que estén recibiendo dosis diarias de 1.000 mg y en los pacientes que estén utilizando corticosteroides. Se deberá ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada en base al aclaramiento de la creatinina. Por ello, es necesario controlar estrechamente a estos pacientes si se les prescribe levofloxacina. Todos los pacientes deben consultar a su médico en caso de sentir síntomas de tendinitis. En caso de sospecha de tendinitis, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento con levofloxacina e iniciarse el tratamiento apropiado (por ej.: inmovilización) en el tendón afectado.

- Enfermedad asociada a *Clostridium difficile*: la diarrea, particularmente si es grave, persistente y/o sanguinolenta, durante o tras el tratamiento con levofloxacina (incluyendo varias semanas después del tratamiento), podría ser síntoma de una enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD). La gravedad de la EACD puede variar desde leve a amenazante para la vida, cuya forma más grave es la colitis pseudomembranosa. Por lo tanto es importante considerar este diagnóstico en los pacientes que presentan diarrea grave durante o después del tratamiento con levofloxacina. En caso de sospecha o de confirmación de EACD, se deberá suspender inmediatamente la administración de la levofloxacina y los pacientes deberán iniciar el tratamiento apropiado lo antes posible. En esta situación clínica se encuentran contraindicados los medicamentos que inhiben el peristaltismo.
- Pacientes con predisposición convulsiva: las quinolonas pueden disminuir el umbral epiléptico y pueden desencadenar convulsiones. La levofloxacina está contraindicada en los pacientes con antecedentes de epilepsia y, al igual que con otras quinolonas, se debe utilizar con extrema precaución en los pacientes predispuestos a presentar convulsiones o en tratamiento concomitante con principios activos que disminuyan el umbral convulsivo cerebral, como la teofilina. En el caso de crisis convulsivas, se deberá suspender el tratamiento con levofloxacina.
- 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 los agentes antibacterianos quinolónicos. Por lo tanto, en caso de tener que usar la levofloxacina en estos pacientes, debe monitorizarse la posible aparición de hemólisis.



- Pacientes con insuficiencia renal: la dosis de levofloxacina deberá ajustarse en los pacientes con insuficiencia renal dado que la levofloxacina se elimina fundamentalmente por los riñones.
- Reacciones de hipersensibilidad: la levofloxacina puede causar reacciones de hipersensibilidad graves y potencialmente mortales (por ej.: angioedema hasta shock anafiláctico), ocasionalmente tras la administración de la primera dosis. Los pacientes deben interrumpir el tratamiento inmediatamente y contactar con su médico o acudir a urgencias, los cuales tomarán las medidas urgentes necesarias.
- Reacciones bullosas graves: se han notificado casos de reacciones bullosas graves de la piel como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica con el uso de levofloxacina. Si estas reacciones en la piel y/o mucosas ocurren, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico inmediatamente antes de continuar con el tratamiento.
- 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 (por 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 asociada a levofloxacina. Se recomienda que los pacientes no se expongan innecesariamente a la luz solar potente o a los rayos UV artificiales (por 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 a la posible alteración en las pruebas de coagulación (PT/INR) y/o de la hemorragia en pacientes tratados con levofloxacina, en combinación con un antagonista de la vitamina K (por ej.: warfarina), cuando estos fármacos se administren concomitantemente, se deberán controlar las pruebas de la coagulación.
- Prolongación del intervalo QT: las fluoroquinolonas, incluyendo la levofloxacina, deben usarse con precaución en los pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT, tales como:

IF-2019-95638662-APN-DGA#ANMAT

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

Página 13 de 73

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



- Síndrome congénito de intervalo QT largo.
- Uso concomitante de medicamentos de los que se conozca su capacidad de prolongar el intervalo QT (por ej.: antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).
- Desequilibrio electrolítico no corregido (por ej.: hipopotasemia, hipomagnesemia).
- Enfermedad cardíaca (por ej.: insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, bradicardia).

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

- Exacerbación de la miastenia gravis: las fluoroquinolonas, incluyendo la levofloxacin, tienen actividad bloqueadora neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en los 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 los pacientes con miastenia gravis. Por lo tanto, la levofloxacin no está recomendada en pacientes con antecedentes conocidos de miastenia gravis.

PRECAUCIONES:

- Reacciones psicóticas: se han notificado reacciones psicóticas en pacientes que reciben quinolonas, incluida la levofloxacin. En casos muy raros, han derivado en pensamientos suicidas y comportamiento autolesivo, a veces después de una dosis única de levofloxacin. 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 tener precaución si la levofloxacin se administra a los pacientes psicóticos o a pacientes con historial de enfermedad psiquiátrica.
- Neuropatía periférica: se han notificado casos de neuropatía periférica sensorial o sensitivo-motora en los pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas, incluida la levofloxacin, que pueden presentarse poco tiempo después del inicio del tratamiento. Se deberá interrumpir el tratamiento con levofloxacin si el paciente presenta síntomas de neuropatía, para prevenir el desarrollo de un estado irreversible.
- Alteraciones hepatobiliares: se han notificado casos de necrosis hepática hasta insuficiencia hepática fulminante en pacientes que reciben levofloxacin, principalmente en los pacientes con enfermedades de base graves, por 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.
- Trastornos oculares: se debe consultar inmediatamente a un oftalmólogo si presenta alguna alteración en la visión o se experimenta cualquier síntoma ocular.
 - Sobreinfección: el uso de levofloxacina, especialmente en los 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 las pruebas analíticas: en los pacientes tratados con levofloxacina la determinación de opiáceos en la orina puede dar resultados falsos positivos. Puede ser necesario confirmar el resultado positivo a opiáceos por algún otro método más específico.
 - La levofloxacina puede inhibir el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* y, por lo tanto, dar lugar a resultados falsos negativos en el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis.

Efectos sobre la capacidad para conducir u operar maquinarias: deberá advertirse en aquellos pacientes que operen maquinarias, conduzcan vehículos, desempeñen tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental, que la administración de la levofloxacina podría influir sobre la capacidad de reacción, dado que puede provocar mareos/vértigo, somnolencia y/o perturbaciones visuales.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática: administrar con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática de base, ya que se ha asociado el uso de la levofloxacina con el desarrollo de hepatitis, ictericia, falla o necrosis hepática. Ante el desarrollo de cualquier signo de hepatitis, suspender inmediatamente el tratamiento con levofloxacina.

Insuficiencia renal: administrar con precaución en presencia de insuficiencia renal, dado que se ha asociado el uso de la levofloxacina con el desarrollo de nefritis intersticial, falla o insuficiencia renal aguda.

Fertilidad, embarazo y lactancia.



Embarazo: se dispone de datos limitados acerca del uso de la levofloxacin en las mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican de forma directa o indirecta efectos perjudiciales respecto a la toxicidad reproductora. Sin embargo, no debe utilizarse levofloxacin en las mujeres embarazadas, debido a la ausencia de datos en humanos y a los datos experimentales que sugieren el riesgo de lesi3n por las fluoroquinolonas sobre los cart3lagos que soportan peso de los organismos en desarrollo.

Lactancia: la levofloxacin est3 contraindicada en las mujeres que se encuentran en per3odo de lactancia. No se dispone de informaci3n suficiente relativa a la excreci3n de la levofloxacin por la leche materna; sin embargo, otras fluoroquinolonas s3 se excretan por la leche materna. La levofloxacin no debe utilizarse en las mujeres en periodo de lactancia, debido a la ausencia de datos en los humanos y a los datos experimentales que sugieren el riesgo de lesi3n por las fluoroquinolonas sobre los cart3lagos que soportan peso de los organismos en desarrollo.

Fertilidad: la levofloxacin no caus3 alteraci3n de la fertilidad o de la funci3n reproductora en las ratas.

Pacientes pedi3tricos: v3ase contraindicaciones.

Pacientes de edad avanzada: se recomienda tener precauci3n cuando se usa la levofloxacin en combinaci3n con drogas que pueden prolongar el intervalo QT. Los pacientes ancianos son m3s susceptibles a este efecto.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Efectos de otros medicamentos sobre la levofloxacin:

- Sales de hierro, sales de zinc, anti3cidos que contienen magnesio o aluminio, didanosina: la absorci3n de la levofloxacin disminuye significativamente cuando se administran concomitantemente con sales de hierro, anti3cidos que contienen magnesio o aluminio, o didanosina (solo las formulaciones de didanosina con aluminio o magnesio que contengan agentes tamp3n). La administraci3n concomitante de las fluoroquinolonas con los multivitam3nicos que contienen zinc parece reducir la absorci3n de las mismas por v3a oral. Se recomienda que no se tomen preparados que contengan cationes divalentes o trivalentes, como sales de hierro, sales de zinc o anti3cidos que contengan magnesio o aluminio, o didanosina (solo formulaciones de didanosina con aluminio o magnesio que contengan agentes tamp3n) durante las 2 horas anteriores o posteriores a la

IF-2019-95638662-APN-DGA#ANMAT

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

P3gina 16 de 73

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA



administración de levofloxacina. Las sales de calcio tienen un efecto mínimo en la absorción oral de la levofloxacina.

- Sucralfato: la biodisponibilidad de la levofloxacina disminuye significativamente cuando se administra junto a sucralfato. En caso de que el paciente deba recibir ambos fármacos sucralfato y levofloxacina, se recomienda administrar el sucralfato 2 horas después de la administración de la levofloxacina.
- Teofilina, fenbufeno o fármacos antiinflamatorios no esteroideos similares: no se hallaron interacciones farmacocinéticas entre la levofloxacina 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 la levofloxacina fueron aproximadamente un 13% más elevadas en presencia de fenbufeno que cuando se administró levofloxacina sola.
- Probenecid y cimetidina: ambos tienen un efecto estadísticamente significativo en la eliminación de la levofloxacina. El aclaramiento renal de la levofloxacina se redujo por cimetidina (24%) y probenecid (34%). Esto se debe a que ambos medicamentos pueden bloquear la secreción tubular renal de la levofloxacina. 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 levofloxacina conjuntamente con medicamentos que afecten a la secreción tubular renal como probenecid y cimetidina, especialmente en los pacientes con insuficiencia renal.
- Otra información relevante: los estudios de farmacología clínica, han demostrado que la farmacocinética de la levofloxacina no se vio afectada en ningún grado clínicamente relevante cuando se administraba levofloxacina junto con los siguientes medicamentos: carbonato cálcico, digoxina, glibenclamida, ranitidina.

Efecto de la levofloxacina sobre otros medicamentos:

- Ciclosporina: la vida media de la ciclosporina se incrementó en un 33%, cuando se administró conjuntamente con levofloxacina.
- Antagonistas de la vitamina K: se han notificado alteraciones (incrementos) en las pruebas de coagulación (PT/INR) y/o sangrado que pueden ser graves, en los pacientes tratados con levofloxacina en combinación con un antagonista de la vitamina K (por 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.
- Fármacos con capacidad de prolongar el intervalo QT: la levofloxacina, así como otras fluoroquinolonas, se deben usar con precaución en los pacientes que estén recibiendo



otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT (por ej.: antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).

- Otra información relevante: en un estudio de interacción farmacocinética, la levofloxacin no afectó a la farmacocinética de la teofilina (sustrato de sondeo para CYP1A2), lo cual indica que la levofloxacin no es un inhibidor de CYP1A2.

Alimentos: no se producen interacciones clínicamente relevantes con los alimentos. Por lo tanto, la levofloxacin puede administrarse sin necesidad de tener en cuenta la ingesta de alimentos.

REACCIONES ADVERSAS:

La información que se presenta a continuación se basa en los datos de estudios clínicos en más de 8.300 pacientes y en la amplia experiencia 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.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia Eosinofilia	Trombocitopenia Neutropenia	Pancitopenia Agranulocitosis Anemia hemolítica
Trastornos de la sangre y del sistema inmunológico			Angioedema Hipersensibilidad	Shock anafiláctico ^a Shock anafilactoide ^a
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	Hipoglucemia particularmente en pacientes	Hiperglucemia Coma hipoglucémico



			diabéticos	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad Estado de confusión Nerviosismo	Reacciones psicóticas (por ej.: alucinaciones, paranoia) Depresión Agitación Sueño anormal Pesadillas	Reacciones psicóticas con comportamiento autolesivo, incluyendo ideas suicidas o intentos de suicidio
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareo	Somnolencia Temblor Disgeusia	Convulsiones Parestesias	Neuropatía periférica sensorial Neuropatía periférica sensitivo-motora Parosmia incluyendo anosmia Discinesia Trastorno extrapiramidal Ageusia Síncope Hipertensión intracraneal benigna
Trastornos oculares			Alteraciones visuales tales como visión borrosa	Pérdida transitoria de la visión
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Tinnitus	Pérdida de audición Deficiencia auditiva



Trastornos cardíacos			Taquicardia Palpitaciones	Taquicardia ventricular que puede resultar en parada cardiaca Arritmia ventricular y torsade de pointes (notificados predominantemente en pacientes con factores de riesgo de prolongación QT), intervalo QT prolongado en el electrocardiograma
Trastornos vasculares			Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea		Broncoespasmo Neumonía alérgica
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Náuseas	Dolor abdominal Dispepsia Flatulencia Estreñimiento		Diarrea - hemorrágica, que en casos muy raros, puede ser indicativa de enterocolitis, incluyendo colitis pseudomembranosa Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las enzimas hepáticas (ALT/AST, fosfatasa alcalina, GGT)	Aumento de la bilirrubina en la sangre		Ictericia y daño hepático grave, incluyendo casos con insuficiencia hepática aguda fulminante, principalmente en



				pacientes con enfermedades graves subyacentes Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo ^b		Exantema Prurito Urticaria Hiperhidrosis		Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Reacción de fotosensibilidad Vasculitis leucocitoclástica Estomatitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Mialgia	Trastornos del tendón incluyendo tendinitis (por ej.: tendón de Aquiles) Debilidad muscular, que puede ser especialmente importante en los pacientes con miastenia gravis	Rabdomiólisis Rotura de tendón (por ej.: tendón de Aquiles) Rotura de ligamento Rotura muscular Artritis
Trastornos renales y urinarios		Aumento de la creatinina en la sangre	Insuficiencia renal aguda (por ej.: debido a nefritis intersticial)	



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia	Pirexia	Dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor torácico y en las extremidades)
---	--	---------	---------	---

^a Las reacciones anafilácticas y anafilactoides en ocasiones se pueden producir incluso tras la primera dosis.

^b Las reacciones mucocutáneas en ocasiones se pueden producir incluso tras la primera dosis.

Otras reacciones adversas que han sido asociadas con la administración de las fluoroquinolonas incluyen: crisis de porfiria en los pacientes con porfiria.

SOBREDOSIFICACIÓN

De acuerdo con los estudios de toxicidad realizados en animales y los estudios de farmacología clínica llevados a cabo con dosis supra-terapéuticas, los signos más importantes que cabe esperar tras una sobredosis aguda de levofloxacina son síntomas del sistema nervioso central, tales como: confusión, mareo, alteración de la consciencia y crisis convulsivas, aumentos del intervalo QT y alteraciones gastrointestinales como náuseas y erosiones de la mucosa.

En la experiencia post-comercialización se han observado, efectos sobre el SNC incluyendo estado de confusión, convulsiones, alucinaciones y temblores.

En el caso de que se produjera una sobredosis, se debe instaurar tratamiento sintomático. Se debe llevar a cabo la monitorización ECG, por la posibilidad de padecer prolongación del intervalo QT. Pueden administrarse antiácidos para proteger la mucosa gástrica. La hemodiálisis, incluyendo la diálisis peritoneal y DPCA no son efectivos para eliminar la levofloxacina del organismo. No existe un antídoto específico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro Toxicológico, en especial:

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

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIÓN

Bactifren® 500: Envases conteniendo 7, 10, 14 y 20 comprimidos recubiertos.

Bactifren® 750: Envases conteniendo 5, 7, 10, y 14 comprimidos recubiertos.



CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente. Variación admitida entre 15°C y 30°C.
Proteger de la luz. No retirar del envase hasta el momento de su uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica:

Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 53.987

Fecha de última revisión:...../.../.....



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-21396175 PROSP

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.07 10:31:11 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.07 10:31:14 -03:00



**PROYECTO DE
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

BACTIFREN® 500

BACTIFREN® 750

LEVOFLOXACINA

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar

BACTIFREN® 500 - 750

Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas"

COMPOSICIÓN

Bactifren® 500: cada comprimido recubierto contiene: levofloxacin hemihidrato 512,46 mg. (equiv. a 500 mg de levofloxacin anhídrica).

Excipientes: povidona 61,0 mg, croscarmelosa sódica 27,0 mg, estearato de magnesio 7,5 mg, celulosa microcristalina c.s.p. 790,0 mg, Opadry II White (85F28751) 15,5 mg, Opadry Clear 2,4 mg, Rojo Punzó 1,6 mg, sacarina sódica 528 mcg, vainillina 31 mcg.

Bactifren® 750: cada comprimido recubierto contiene: levofloxacin hemihidrato 768,68 mg (equiv. a 750 mg de levofloxacin anhídrica).

Excipientes: povidona 92,0 mg, croscarmelosa sódica 41,0 mg, estearato de magnesio 14,5 mg, celulosa microcristalina c.s.p. 1200,0 mg, Opadry II White (85F28751) 26,0 mg, Opadry Clear 3,3 mg, Amarillo Ocaso 42,0 mcg, sacarina sódica 870 mcg, vainillina 51 mcg.

1.- ¿QUÉ ES BACTIFREN® 500 - 750 Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Bactifren® contiene un principio activo llamado levofloxacin, el cual pertenece a un grupo de medicamentos llamados antibióticos. La levofloxacin es un antibiótico de amplio espectro, del grupo de las fluoroquinolonas.

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET-Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir levofloxacin.

Bactifren® se utiliza a partir de los 18 años de edad, para el tratamiento de las infecciones producidas por microorganismos sensibles a la levofloxacin causantes de:

- Neumonía nosocomial.
- Neumonía adquirida en la comunidad.

IF-2019-95638662-APN-DGA#ANMAT

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

Página 24 de 73

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



- Infecciones complicadas y no complicadas de la piel y partes blandas (abscesos, celulitis, forúnculos, impétigo, pioderma, heridas infectadas).
- Prostatitis crónica bacteriana.
- Infecciones complicadas del tracto urinario.
- Pielonefritis aguda.
- Peste.
- Ántrax inhalatorio (post-exposición).

Así mismo, Bactifren® se debe utilizar únicamente, cuando el uso de los antibacterianos comúnmente indicados para el tratamiento de las siguientes infecciones, se considere inapropiado:

- Infecciones no complicadas del tracto urinario.
- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica.
- Sinusitis bacteriana aguda.

- Utilice antibióticos solamente con la prescripción de un médico u odontólogo.
- No se auto medique ni ofrezca antibióticos a otras personas.
- Cumpla el tratamiento según lo indicado, respetando la dosis, horarios de la toma y tiempo del tratamiento. No prolongue ni interrumpa el tratamiento salvo que lo indique el profesional.
- No utilice antibióticos que le hayan sobrado o que le hayan sobrado a otros.
- Lávese frecuentemente las manos con agua y con jabón.
- Mantenga su calendario de vacunación al día.

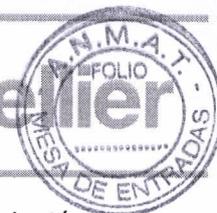
2.- ANTES DE TOMAR BACTIFREN® 500 - 750

No tome Bactifren® 500 -750:

- Si es alérgico (hipersensible) a la levofloxacina u otras fluoroquinolonas, o a cualquiera de los demás componentes del producto.
- Si padece epilepsia.
- Si tiene antecedentes de lesiones en tendones debido al uso de las fluoroquinolonas (como tendinitis, ruptura de tendón a nivel del hombro, de la mano, o tendón de Aquiles).
- Si está embarazada o en período de lactancia.
- Este medicamento no debe ser administrado a menores de 18 años.

Tenga especial cuidado con Bactifren® 500 - 750 e infórmele a su médico:

- Si tiene más de 60 años.
- Si está usando corticosteroides, a veces llamados esteroides.
- Si ha tenido alguna vez un ataque epiléptico (convulsiones).



- Si ha sufrido daño cerebral debido a un accidente cerebrovascular u otra lesión cerebral.
- Si tiene problemas en los riñones.
- Si tiene lo que se conoce como "deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa", dado que puede ser propenso a tener problemas graves en la sangre cuando esté tomando este medicamento.
- Si ha tenido alguna vez problemas psiquiátricos.
- Si alguna vez ha tenido problemas del corazón; especialmente se debe tener precaución si:
 - Tiene o ha tenido antecedentes de prolongación del intervalo QT (visto en el electrocardiograma (ECG)).
 - Tiene desequilibrio en los niveles de sales en la sangre (especialmente un bajo nivel de potasio o magnesio en la sangre).
 - Tiene un ritmo cardiaco lento (denominado "bradicardia").
 - Tiene falla cardíaca.
 - Tiene antecedentes de ataque al corazón (infarto de miocardio).
 - Es una mujer, una persona de edad avanzada o está tomando otros medicamentos que puedan producir cambios anormales en el ECG.
- Si es diabético.
- Si tiene problemas en el hígado.
- Si padece miastenia gravis.
- Si le han diagnosticado un aumento de tamaño o un «bulto» de un vaso sanguíneo de gran tamaño (aneurisma aórtico o aneurisma de un vaso de gran tamaño).
- Si ha sufrido un episodio previo de disección aórtica (desgarro de la pared de la aorta).
- Si tiene antecedentes familiares de aneurisma aórtico o disección aórtica u otros factores de riesgo o trastornos predisponentes (por ej.: trastornos del tejido conjuntivo como el síndrome de Marfan o el síndrome vascular de Ehlers-Danlos, o trastornos vasculares como arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behçet, hipertensión arterial o aterosclerosis conocida).

Consulte inmediatamente a un oftalmólogo si experimenta alguna alteración en su visión o tiene cualquier problema en sus ojos.

Toma o uso de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden influir sobre el uso de Bactifren® 500 - 750 o viceversa.



- Corticosteroides, a veces llamados esteroides (medicamentos utilizados para tratar la inflamación): puede tener más probabilidades de sufrir inflamación y/o rotura de sus tendones.
- Warfarina (anticoagulante oral): puede tener mayor probabilidad de sufrir una hemorragia. Su médico puede necesitar realizarle análisis de sangre periódicos para comprobar si su sangre coagula correctamente.
- Teofilina (medicamento utilizado para tratar problemas respiratorios): tiene mayor probabilidad de tener un ataque epiléptico (convulsiones) si la toma conjuntamente con levofloxacina.
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (medicamentos utilizados para tratar el dolor y la inflamación como el ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, fenbufeno, ketoprofeno, indometacina): tiene mayor probabilidad de tener un ataque epiléptico (convulsiones) al tomarlos conjuntamente con levofloxacina.
- Ciclosporina (medicamento utilizado después de realizar trasplantes de órganos): puede tener mayor probabilidad de tener los efectos adversos de la ciclosporina.
- Medicamentos de acción conocida sobre los latidos de su corazón. Estos incluyen medicamentos usados para el ritmo anormal del corazón (antiarrítmicos como quinidina, hidroquinidina, disopiramida, sotalol, dofetilida, ibutilida y amiodarona), para la depresión (antidepresivos tricíclicos como amitriptilina e imipramina), para los trastornos psiquiátricos (antipsicóticos), y para las infecciones bacterianas (antibióticos "macrólidos" como: eritromicina, azitromicina y claritromicina).
- Probenecid (medicamento utilizado para tratar la gota) y cimetidina (medicamento utilizado para tratar las úlceras y el ardor de estómago). Se debe de tener especial cuidado cuando se toman estos medicamentos con levofloxacina. Si usted tiene problemas en los riñones, su médico puede decidir darle una dosis más baja.

No tome levofloxacina al mismo tiempo que los siguientes medicamentos, dado que puede afectar el modo de acción de la levofloxacina:

- Comprimidos de hierro (medicamento utilizado para tratar la anemia), suplementos de zinc, antiácidos que contengan aluminio o magnesio (medicamentos utilizados para tratar la acidez o ardor de estómago), didanosina, o sucralfato (medicamentos utilizados para tratar las úlceras del estómago).
- Determinación de opiáceos en la orina: las pruebas de orina pueden mostrar resultados "falsos positivos" con la presencia de analgésicos fuertes denominados "opiáceos" en los pacientes que toman levofloxacina. Informe a su médico de que está tomando levofloxacina si le ha indicado una prueba de orina.

IF-2019-95638662-APN-DGA#ANMAT

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

Página 27 de 73

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA



- **Test de Tuberculosis:** este medicamento puede causar un resultado de "falso negativo" en algunos test utilizados en el laboratorio para buscar la bacteria causante de la tuberculosis.

Niños y adolescentes:

El uso de levofloxacina está contraindicado en menores de 18 años.

Embarazo y lactancia:

Debe informarle a su médico si está embarazada o cree estarlo, como asimismo si planea quedar embarazada. El uso de levofloxacina está contraindicado.

Lactancia: Debe informarle a su médico si está en período de lactancia. El uso de levofloxacina está contraindicado.

Pacientes con problemas en los riñones:

Es posible que su médico modifique la dosis en caso de insuficiencia renal.

Pacientes con problemas en el hígado:

No es necesario modificar la dosis en la insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario modificar la dosis en pacientes de edad avanzada con función renal normal.

Conducción y uso de máquinas:

La administración de levofloxacina podría influir sobre la capacidad de reacción, ya que puede provocar mareos, vértigo, somnolencia y/o perturbaciones visuales.

3.- ¿CÓMO TOMAR BACTIFREN® 500 - 750?

Los comprimidos deben ingerirse con medio vaso de agua, enteros o partidos por su ranura para adaptar la dosis.

Deben ingerirse al menos 2 horas antes o 2 horas después de la administración de sales de hierro, antiácidos y sucralfato.

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

La dosis y duración del tratamiento será establecida por el médico, en función del tipo de infección.

Esquema posológico orientativo en adultos, a partir de los 18 años de edad, con función renal normal:

Infección	Dosis/día (mg)	Duración del tratamiento (días)
Neumonía nosocomial	750	7 - 14
Neumonía adquirida en	500	7 - 14

IF-2019-95638662-APN-DGA#ANMAT



la comunidad	750	5
Infecciones complicadas de la piel y partes blandas	750	7 - 14
Infecciones no complicadas de la piel y partes blandas	500	7 - 10
Prostatitis crónica	500	28
Infecciones complicadas del tracto urinario	250	10
	750	5
Pielonefritis aguda	250	10
	750	5
Peste	500	7 - 14
Ántrax inhalatorio (post exposición)	500	60

Para las siguientes infecciones se administrará la levofloxacin únicamente, cuando el uso de los antibacterianos comúnmente indicados, se considere inapropiado (su médico le explicara esto).

Infección	Dosis/día (mg)	Duración del tratamiento (días)
Infecciones no complicadas del tracto urinario	250	3
Exacerbación aguda de la bronquitis crónica	500	7
Sinusitis aguda bacteriana	500	10 - 14
	750	5

Toma de Bactifren® 500 - 750 con los alimentos y bebidas:
 Pueden ingerirse con o fuera de las comidas.

Si toma más *Bactifren® 500 - 750* del que debiera:

Si toma más de la cantidad indicada de *Bactifren®*, consulte a su médico inmediatamente. Los efectos que pueden aparecer son: ataques epilépticos (convulsiones), confusión, mareos, disminución de la consciencia, temblores, trastornos del corazón que pueden ocasionar latidos irregulares del corazón así como también malestar (náuseas) o ardor en el estómago.

Si olvidó tomar Bactifren® 500 - 750:

Si usted olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, si es casi la hora de su próxima dosis, omita la dosis olvidada y continúe con el horario normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si deja de tomar Bactifren® 500 - 750:

No suspenda el tratamiento antes de lo indicado, ya que, aunque usted se sienta mejor, su enfermedad podría empeorar o volver a aparecer. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4.- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Normalmente son efectos de leves a moderados y suelen desaparecer en poco tiempo.

Interrumpa el tratamiento y contacte con un médico o vaya a un hospital rápidamente si nota los siguientes efectos adversos:

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Reacción alérgica, los signos pueden incluir: erupción en la piel, dificultad para tragar o respirar, hinchazón de labios, cara, garganta o lengua.

Interrumpa el tratamiento y contacte con un médico inmediatamente si nota los siguientes efectos adversos graves, ya que puede necesitar tratamiento médico urgente:

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Diarrea acuosa que puede contener sangre, posiblemente con calambres de estómago y fiebre. Estos podrían ser los signos de un problema grave del intestino.
- Dolor e inflamación en los tendones o ligamentos, que podrían conducir a la rotura. El tendón de Aquiles es el que más frecuentemente se ve afectado.
- Ataques epilépticos (convulsiones).

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Quemazón, dolor o entumecimiento. Estos pueden ser los signos de lo que se denomina "neuropatía".
- Erupciones graves de la piel que pueden incluir ampollas o descamación alrededor de sus labios, ojos, boca, nariz y genitales.
- Pérdida del apetito, color amarillo de la piel y ojos, orina de color oscuro, escozor o estómago doloroso a la palpación (abdomen). Estos pueden ser los signos de problemas en el hígado que pueden incluir un fallo fulminante del hígado.



Consulte inmediatamente a un especialista de la vista si se deteriora su visión o tiene cualquier otro problema en sus ojos mientras está tomando levofloxacina.

Informe a su médico si cualquiera de los siguientes efectos adversos se agravara o durara más de unos días:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Problemas de sueño.
- Dolor de cabeza, mareo.
- Malestar (náuseas, vómitos) y diarrea.
- Aumento del nivel de algunas enzimas del hígado en la sangre.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Infección por otras bacterias o un hongo denominado Candida, que pueden necesitar tratamiento.
- Cambios en el número de glóbulos blancos en los resultados de sus análisis de sangre (leucopenia, eosinofilia).
- Estrés (ansiedad), confusión, nerviosismo, somnolencia, temblores, sensación de mareo (vértigo).
- Dificultad para respirar (disnea).
- Cambios en el sabor de las cosas, pérdida del apetito, trastornos del estómago o indigestión (dispepsia), dolor en la zona del estómago, sensación de hinchazón (flatulencia) o estreñimiento.
- Picazón y erupción en la piel, prurito intenso o habones (urticaria), exceso de sudoración (hiperhidrosis).
- Dolor de las articulaciones o dolor muscular.
- Valores anormales en sus análisis de sangre debidos a problemas en el hígado (aumento de la bilirrubina) o en los riñones (aumento de la creatinina).
- Debilidad generalizada.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Aparición de hematomas y sangrado con facilidad debido a la disminución del número de plaquetas en la sangre (trombocitopenia).
- Disminución del número de glóbulos blancos en la sangre (neutropenia).
- Respuesta inmune exagerada (hipersensibilidad).
- Disminución de los niveles de azúcar en la sangre (hipoglucemia). Esto es importante para los pacientes diabéticos.
- Ver u oír cosas que no son reales (alucinaciones, paranoia), cambios de opinión y pensamientos (reacciones psicóticas) con riesgo de tener pensamientos o acciones suicidas.

- Depresión, trastornos mentales, sensación de inquietud (agitación), sueños anormales o pesadillas.
- Sensación de hormigueo en manos y pies (parestias).
- Trastornos del oído (tinnitus) o de la vista (visión borrosa).
- Latido anormalmente rápido del corazón (taquicardia) o disminución de la tensión arterial (hipotensión).
- Debilidad muscular. Esto es importante en las personas con miastenia gravis (enfermedad rara del sistema nervioso).
- Cambios en el funcionamiento de los riñones y de forma ocasional, insuficiencia renal que puede ser consecuencia de una reacción en el riñón de tipo alérgico denominada nefritis intersticial.
- Fiebre.

Otros efectos adversos incluyen:

- Disminución de glóbulos rojos en la sangre (anemia): esto puede hacer que la piel se vuelva pálida o amarillenta debido al daño en los glóbulos rojos; disminución en el número de todos los tipos de células de la sangre (pancitopenia).
- Fiebre, dolor de garganta y un malestar general persistente. Esto puede ser debido a una disminución del número de glóbulos blancos (agranulocitosis).
- Colapso circulatorio (shock de tipo anafiláctico).
- Aumento de los niveles de azúcar en la sangre (hiperglucemia) o disminución de los niveles de azúcar que puede dar lugar a coma (coma hipoglucémico). Esto es importante en las personas con diabetes.
- Cambios en el olfato, pérdida del olfato o gusto (parosmia, anosmia, ageusia).
- Trastornos del movimiento y de la marcha (discinesia, trastornos extrapiramidales).
- Pérdida temporal de la consciencia o de la postura (síncope).
- Pérdida temporal de la visión.
- Problemas o pérdida de oído.
- Latido del corazón anormalmente rápido, latido del corazón irregular con peligro para la vida incluyendo parada del corazón, alteración del ritmo cardiaco (denominada "prolongación del intervalo QT", observada en el ECG, representación gráfica de la actividad eléctrica del corazón).
- Dificultad para respirar o sibilancia (broncoespasmo).
- Reacciones alérgicas pulmonares.
- Inflamación del páncreas (pancreatitis).
- Inflamación del hígado (hepatitis).
- Aumento de la sensibilidad de la piel al sol y a la luz ultravioleta (fotosensibilidad).
- Inflamación de los vasos que transportan la sangre por el cuerpo debido a una reacción alérgica (vasculitis).

- Inflamación del tejido del interior de la boca (estomatitis).
- Rotura muscular y destrucción del músculo (rabdomiólisis).
- Articulaciones rojas e hinchadas (artritis).
- Dolor, incluyendo dolor de espalda, pecho y extremidades.
- Crisis de porfiria en pacientes con porfiria (enfermedad metabólica muy rara).
- Dolor de cabeza persistente con o sin visión borrosa (hipertensión intracraneal benigna).

Comuníquese inmediatamente con su médico si tiene alguno de estos síntomas o si los efectos adversos que sufre son graves o si aprecia otro efecto adverso no mencionado. Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con los Centros de Toxicología o concurrir al Hospital más cercano:

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

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

5.- CONSERVACIÓN DE BACTIFREN®

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente.

Variación admitida entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.

No retirar del envase hasta el momento de su uso.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

6.- PRESENTACIÓN

Bactifren® 500: envases con 7, 10, 14 y 20 comprimidos recubiertos.

Bactifren® 750: envases con 5, 7, 10 y 14 comprimidos recubiertos.

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT

responde 0800-333-1234 IF-2019-95638662-APN-DGA#ANMAT

Certificado N°: 53.987

Fecha de última revisión:/.../....

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-21396175 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.07 10:31:34 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.07 10:31:36 -03:00