



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° 2171

BUENOS AIRES, 17 MAR 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020893-13-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto FLOXIL / OFLOXACINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, OFLOXACINA 200 mg; OFLOXACINA 400 mg, autorizado por el Certificado N° 38.686.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 295 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1886/14.



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

**DISPOSICIÓN N° 2171**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 21 a 74, desglosando de fojas 21 a 38, para la Especialidad Medicinal denominada FLOXIL / OFLOXACINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, OFLOXACINA 200 mg; OFLOXACINA 400 mg, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.686 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-020893-13-7

DISPOSICIÓN N° **2171**

*MA*  
*nc*

2

**Ing ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

17 MAR 2015



## FLOXIL® OFLOXACINA

2171

Venta bajo receta archivada

Industria Mexicana

### FORMULA:

Cada comprimido recubierto de 200 mg contiene: Ofloxacin 200 mg; Excipientes: Almidón de maíz; Lactosa; Glicolato de almidón sódico; hidroxipropilcelulosa; Carboximetilcelulosa sódica 4HIF; Estearato de magnesio; Opadry YS-1-2184 (amarillo claro); Opadry YS-1-7006 (claro), c.s.

Cada comprimido recubierto de 400 mg contiene: Ofloxacin 400 mg; Excipientes: Almidón de maíz; Lactosa, Polivinilpirrolidona; Talco; Estearato de magnesio; Opadry YS-1-2184 (amarillo claro), Opadry YS-1-7006 (claro); c.s.

### ACCION TERAPEUTICA:

FLOXIL® es un antibiótico de amplio espectro, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la ADN Girasa.

### INDICACIONES Y USO

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a la droga y mantener la eficacia de FLOXIL® (ofloxacin) Comprimidos y otras drogas antibacterianas, FLOXIL® (ofloxacin) Comprimidos se debe usar sólo para tratar o prevenir infecciones comprobadas o fuertemente sospechadas que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando se dispone de información de cultivos y de susceptibilidad, deben ser considerados en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

FLOXIL® (ofloxacin) Comprimidos está indicado para el tratamiento de adultos con infecciones leves a moderadas (a menos que se indique lo contrario) causadas por cepas susceptibles de los microorganismos designados en las infecciones enumeradas a continuación. Por favor ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN para recomendaciones específicas.

Exacerbaciones bacterianas agudas de bronquitis crónica debido a *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*.

Neumonía adquirida de la comunidad debido a *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*.

Infecciones no complicadas de la piel y estructuras de la piel debido a *Staphylococcus aureus* susceptible a metilicina, *Streptococcus pyogenes*, o *Proteus mirabilis*.

Gonorrea aguda, no complicada uretral y cervical debido a *Neisseria gonorrhoeae*. (Ver ADVERTENCIAS.)

Uretritis y cervicitis no gonocócica debido a *Chlamydia trachomatis*. (Ver ADVERTENCIAS.)

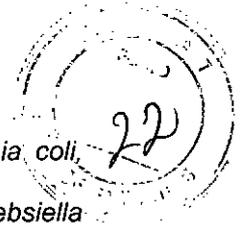
Infecciones mixtas de la uretra y cuello debido a *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. (Ver ADVERTENCIAS.)

Enfermedad inflamatoria aguda pélvica (incluyendo infección severa) debido a *Chlamydia trachomatis* y/o *Neisseria gonorrhoeae*.

(Ver ADVERTENCIAS.)

NOTA: Si se sospecha que microorganismos anaeróbicos contribuyen a la infección, se debe administrar una terapia apropiada para patógenos anaeróbicos.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Méd. Nac. N° 11414



Cistitis no complicada debido a *Citrobacter diversus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, o *Pseudomonas aeruginosa*.

Infecciones urinarias complicadas del tracto urinario debido a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter diversus*\*, o *Pseudomonas aeruginosa*\*.

Prostatitis debido a *Escherichia coli*.

\* = Si bien el tratamiento de infecciones debido a este organismo en este sistema orgánico demostró un resultado clínicamente significativo, se estudió la eficacia en menos de 10 pacientes.

Se deben realizar tests apropiados de cultivo y susceptibilidad antes del tratamiento con el fin de aislar e identificar organismos que causan la infección y determinar su susceptibilidad a la ofloxacina. Se puede iniciar la terapia con ofloxacina antes de conocer los resultados de estas pruebas; una vez que se disponga de los resultados, se debe continuar con la terapia apropiada.

Como con otras drogas en esta clase, algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* pueden desarrollar resistencia con bastante rapidez durante el tratamiento con ofloxacina. La evaluación de los cultivos y de la susceptibilidad realizada periódicamente durante la terapia proporcionará información no sólo en el efecto terapéutico sino también en la posible emergencia de la resistencia bacteriana.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Después de la administración oral, la biodisponibilidad de ofloxacina en la formulación de comprimido es de alrededor del 98%. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan una a dos horas después de una dosis oral. La absorción de una dosis única o dosis múltiples de ofloxacina de 200 a 400 mg es predecible, y la cantidad de droga absorbida aumenta en forma proporcional a la dosis. La ofloxacina tiene eliminación bifásica.

Después de dosis múltiples orales en una administración estable, las vidas medias son de aproximadamente 4-5 horas y 20-25 horas. Sin embargo, la vida media más prolongada representa menos del 5% del AUC total. La acumulación en estado de equilibrio se puede estimar usando una vida media de 9 horas. El clearance total y el volumen de distribución son aproximadamente similares después de una dosis única o de dosis múltiples. La eliminación es principalmente por excreción renal. Las siguientes son concentraciones séricas pico medias en voluntarios sanos de sexo masculino de 70-80 kg después de dosis orales únicas de 200, 300, o 400 mg de ofloxacina o después de dosis orales múltiples de 400 mg.

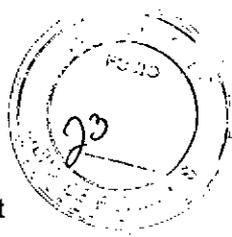
Dosis Oral	Concentración sérica 2 horas después de la administración	Área Bajo la Curva (AUC <sub>(0-∞)</sub> ) (µg·h/mL)
Dosis única de 200 mg	1,5	14,1
Dosis única de 300 mg	2,4	21,2
Dosis única de 400 mg	2,9	31,4
Estable de 400 mg	4,6	61,0

Las concentraciones estables fueron alcanzadas después de cuatro dosis orales, y el área bajo la curva (AUC) fue de aproximadamente 40% más alta que el AUC después de dosis únicas. Por lo tanto, después de la administración de dosis múltiples de 200 mg y 300 mg, los niveles séricos máximos de 2,2 µg/mL y 3,6 µg/mL, respectivamente, se predicen en el estado de equilibrio.

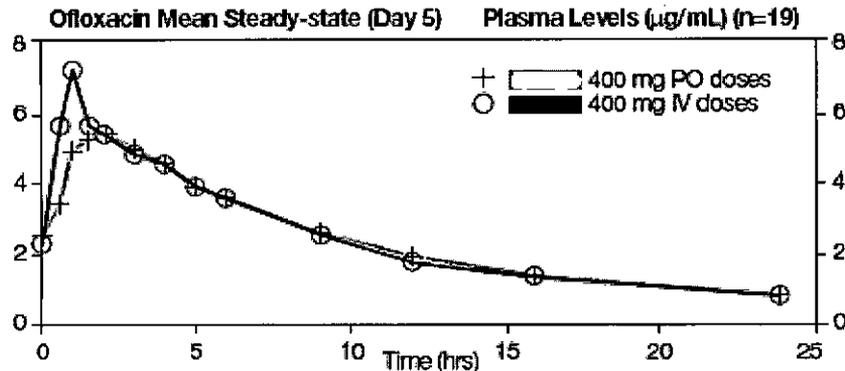
*In vitro*, aproximadamente el 32% de la droga en plasma se une a las proteínas.

La dosis única y los perfiles plasmáticos estables de la inyección de ofloxacina fueron comparables en grado de exposición (AUC) a aquellos de comprimidos de ofloxacina cuando las formulaciones inyectables y de comprimidos de ofloxacina fueron administrados en dosis iguales (mg/mg) al mismo grupo de sujetos. El estado de equilibrio medio AUC<sub>(0-12)</sub> alcanzado después de la administración intravenosa de 400 mg durante 60 min fue de 43,5 µg·h/mL; el AUC<sub>(0-12)</sub> estable

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. N.º. N° 11414



medio alcanzado después de la administración oral de 400 mg fue de 41,2  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  (dos test-unilaterales, 90% de intervalo de confianza fue 103-109). (Ver siguiente gráfico.)



[Estado de equilibrio medio de Ofloxacin (Día 5); Niveles Plasmáticos ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) (n=19); Tiempo (horas)]

Entre 0 y 6 h después de la administración de una dosis oral única de 200 mg de ofloxacin a 12 voluntarios sanos, la concentración promedio de ofloxacin en orina fue de aproximadamente 220  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Entre 12 y 24 horas después de la administración, el nivel promedio de ofloxacin en orina fue de alrededor de 34  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

Después de la administración oral de dosis terapéuticas recomendadas, se ha detectado ofloxacin en líquido de ampolla, cuello, tejido pulmonar, ovarios, fluido prostático, tejido prostático, piel y esputo. La concentración media de ofloxacin en cada uno de estos diversos fluidos y tejidos corporales después de una o más dosis fue 0,8 a 1,5 veces el nivel plasmático concurrente. Actualmente, se dispone de datos inadecuados sobre la distribución o niveles de ofloxacin en el líquido cefalorraquídeo o tejido del cerebro.

La ofloxacin tiene un anillo piridobenzoxazina que parece disminuir la extensión del metabolismo del compuesto madre. Entre 65% y 80% de una dosis oral administrada de ofloxacin es excretada inalterada a través de los riñones dentro de las 48 horas de la dosificación. Los estudios indican que menos del 5% de una dosis administrada se recupera en la orina como el metabolito desmetil o N-óxido. De cuatro a ocho por ciento de una dosis de ofloxacin se excreta en las heces. Esto indica un pequeño grado de excreción biliar de la ofloxacin.

La administración de FLOXIL® con los alimentos no afecta la  $C_{\text{max}}$  y  $AUC_{\infty}$  de la droga, pero el  $T_{\text{max}}$  se prolonga.

El clearance de ofloxacin es reducido en pacientes con deterioro de la función renal (porcentaje de clearance de creatinina  $\leq 50$  mL/min), y se necesita un ajuste de dosis. (Ver PRECAUCIONES: Generales y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN.)

Después de la administración oral a sujetos sanos de edad avanzada (65-81 años de edad), las concentraciones plasmáticas máximas por lo general se alcanzan una a dos horas después de dosis únicas o múltiples dos veces por día, indicando que el porcentaje de la absorción oral no es afectado por la edad ni el género. Las concentraciones plasmáticas pico medias en sujetos de edad avanzada fueron 9-21% superior que aquellas observadas en sujetos más jóvenes. Se han observado diferencias en el género en las propiedades farmacocinéticas de sujetos de edad avanzada. Las concentraciones plasmáticas máximas fueron 114% y 54% más altas en mujeres de edad avanzada en comparación con los hombres de edad avanzada después de dosis únicas y múltiples de dos veces por día. [Esta interpretación fue basada en resultados del estudio recolectados de dos estudios separados] Las concentraciones plasmáticas aumentan en forma dosis-dependiente con el aumento en las dosis después de una dosis oral única y en estado de equilibrio. No se observaron diferencias en el volumen de valores de distribución entre sujetos de edad avanzada y sujetos más jóvenes. Como en los pacientes más jóvenes, la eliminación es principalmente por la excreción renal como droga inalterada en sujetos de edad avanzada, si bien menos droga es recuperada de la excreción renal en estos últimos. De manera consistente con sujetos más jóvenes, menos del 5% de una dosis administrada fue recuperada en la orina como el

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nro. N° 11414

2171



metabolito desmetil y N-óxido en los sujetos de edad avanzada. Se observó una vida media plasmática más prolongada de aproximadamente 6,4 a 7,4 horas en sujetos de edad avanzada, en comparación con 4 a 5 horas para sujetos jóvenes. Se observó una eliminación más lenta de ofloxacina en sujetos de edad avanzada en comparación con sujetos más jóvenes que se puede atribuir a la reducción en la función renal y clearance renal observados en pacientes de edad avanzada. Debido a que se sabe que la ofloxacina es excretada sustancialmente por el riñón, y los sujetos de edad avanzada tiene más probabilidades de tener disminución en la función renal, es necesario un ajuste de la dosis para pacientes geriátricos con deterioro en la función renal tal como se recomienda para todos los pacientes. (Ver PRECAUCIONES: Generales y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN.)

**MICROBIOLOGÍA**

La ofloxacina es un agente microbiano quinolona. El mecanismo de acción de la ofloxacina y otros antimicrobianos fluoroquinolona involucran la inhibición de la topoisomerasa bacteriana IV y la ADN girasa (que son topoisomerasas tipo II), enzimas requeridas para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN.

La ofloxacina tiene actividad *in vitro* contra un amplio rango de microorganismos gram-negativos y gram-positivos. La ofloxacina por lo general es bactericida en concentraciones iguales a o ligeramente superiores que las concentraciones inhibitorias.

Las fluoroquinolonas, incluyendo la ofloxacina, difieren en la estructura química y modo de acción de aminoglucósidos, macrólidos y antibióticos b-lactámicos, incluyendo penicilinas. Por lo tanto, las fluoroquinolonas pueden ser activas contra bacterias resistentes a estos antimicrobianos.

La resistencia a la ofloxacina debido a mutación espontánea *in vitro* es una ocurrencia poco frecuente (rango: 10<sup>-9</sup> a 10<sup>-11</sup>). Si bien se ha observado resistencia cruzada entre ofloxacina y algunas otras fluoroquinolonas, algunos microorganismos resistentes a otras fluoroquinolonas pueden ser susceptibles a la ofloxacina.

La ofloxacina ha demostrado ser activa contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos tanto *in vitro* como en infecciones clínicas como se describe en la Sección INDICACIONES Y USO:

Microorganismos aeróbicos gram positivos	Microorganismos aeróbicos gram negativos
<i>Staphylococcus aureus</i> (cepas susceptibles a la meticilina) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (cepas susceptibles a la penicilina) <i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Citrobacter (diversus) koseri</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Como con otras drogas en esta clase, algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* pueden desarrollar resistencia bastante más rápido durante el tratamiento con ofloxacina.

Otros microorganismos  
*Chlamydia trachomatis*

Se dispone de los siguientes datos *in vitro*, pero se desconoce su significancia clínica.

La ofloxacina exhibe concentraciones inhibitorias mínimas *in vitro* (valores CIM) de 2 µg/mL o menos contra la mayoría (≥ 90%) de cepas de los siguientes microorganismos; sin embargo, no se han establecido la seguridad y eficacia de ofloxacina en el tratamiento de infecciones clínicas debido a estos organismos, en ensayos adecuados y bien controlados.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. N.º: N.º 11414



Microorganismos aeróbicos gram positivos	Microorganismos anaeróbicos
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (cepas susceptibles a la meticilina) <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (cepas resistentes a la penicilina)	<i>Clostridium perfringens</i>
Microorganismos aeróbicos gram negativos	Otros microorganismos
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Serratia marcescens</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>

La ofloxacina no es activa contra *Treponema pallidum* (Ver ADVERTENCIAS.)

Muchas cepas de otras especies de estreptococos, especie *Enterococcus*, y anaerobios son resistentes a la ofloxacina.

#### Tests de Susceptibilidad

**Técnicas de dilución:** se utilizan métodos cuantitativos para determinar las concentraciones inhibitorias mínimas antimicrobianas (valores CIM).

Estos valores CIM proporcionan cálculos de la susceptibilidad de las bacterias y compuestos antimicrobianos. Los valores CIM se deben determinar usando un procedimiento estandarizado. Los procedimientos estandarizados se basan en un método de dilución<sup>1</sup> (caldo o agar) o equivalente con concentraciones de inóculo estandarizado y concentraciones estandarizadas de polvo de ofloxacina. Los valores CIM deben ser interpretados de acuerdo con los siguientes criterios:

Para evaluar *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* susceptible a la meticilina y *Pseudomonas aeruginosa*:

MIC (µg/mL)	Interpretación
≤ 2	Susceptible (S)
4	Intermedio (I)
≥ 8	Resistente (R)

Para evaluar *Haemophilus influenzae*:<sup>a</sup>

MIC (µg/mL)	Interpretación
≤ 2	Susceptible (S)

<sup>a</sup> Este estándar interpretativo es aplicable sólo a tests de susceptibilidad de microdilución de caldo con *Haemophilus influenzae* usando Medio de Prueba<sup>1</sup> *Haemophilus* (HTM)

Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mesa de Entradas N° 11414

2171



La actual ausencia de datos sobre cepas resistentes impide definir cualquier resultado diferente "Susceptible". Las cepas que arrojan resultados CIM que sugieren una categoría "no susceptible" deben ser presentadas a un laboratorio de referencia para una evaluación adicional.

Para evaluar *Neisseria gonorrhoeae*.<sup>b</sup>

MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	Interpretación
$\leq 0,25$	Susceptible (S)
0,5-1	Intermedio (I)
$\geq 2$	Resistente (R)

<sup>b</sup> Estos estándares interpretativos son aplicables sólo a tests de dilución de agar usando agar base GC y suplemento de crecimiento definido 1% incubado en  $\text{CO}_2$  al 5%

Para evaluar *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*.<sup>c</sup>

MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	Interpretación
$\leq 2$	Susceptible (S)
4	Intermedio (I)
$\geq 8$	Resistente (R)

<sup>c</sup> Estos estándares interpretativos son aplicables sólo tests de susceptibilidad de microdilución de caldo usando caldo Mueller-Hinton ajustado por cationes con sangre de caballo lisada al 2-5%.

Un informe de "Susceptible" indica que probablemente el patógeno sea inhibido si el compuesto antimicrobiano en la sangre alcanza la concentración que se alcanza generalmente. Un informe de "Intermedio" indica que el resultado debe ser considerado equivoco, y, si el microorganismo no es completamente susceptible a drogas alternativas, clínicamente viables, el test debe repetirse. Esta categoría implica una posible aplicabilidad a los sitios del cuerpo donde la droga es fisiológicamente concentrada o en situaciones donde se puede usar una alta dosificación de la droga. Esta categoría también proporciona una zona de buffer que evita que pequeños factores técnicos no controlados causen mayores discrepancias en la interpretación. Un informe de "Resistente" indica que el patógeno probablemente no sea inhibido si el compuesto antimicrobiano en la sangre alcanza la concentración que se alcanza generalmente; se debe seleccionar otra terapia.

Los procedimientos de tests de susceptibilidad estandarizados requieren el uso de microorganismos de control de laboratorio para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio. El polvo de ofloxacina estándar debe proporcionar los siguientes valores CIM:

Microorganismo		Rango CIM ( $\mu\text{g/mL}$ )
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	0.015–0.12
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49247 <sup>d</sup>	0.016–0.06
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	ATCC 49226 <sup>e</sup>	0.004–0.016
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	1–8
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213	0.12–1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619 <sup>f</sup>	1–4

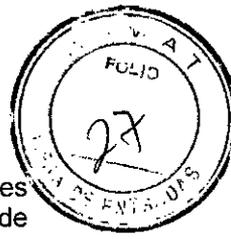
<sup>d</sup> Este rango de control de calidad es aplicable sólo a *H. influenzae* ATCC 49247 analizado por un procedimiento de microdilución usando Medio de Prueba *Haemophilus* (HTM)<sup>1</sup>.

<sup>e</sup> Este rango de control de calidad es aplicable sólo a *N. gonorrhoeae* ATCC 49226 analizado por un procedimiento de dilución de agar usando agar base GC con suplemento de crecimiento definido 1% incubado en  $\text{CO}_2$  al 5%.

<sup>f</sup> Este rango de control de calidad es aplicable sólo a *S. pneumoniae* ATCC 49619 analizado por un procedimiento de microdilución usando caldo Mueller-Hinton ajustado por cationes con sangre de caballo lisada al 2-5%.

Técnicas de Difusión: los métodos cuantitativos que requieren mediciones de diámetros de zona proporcionan estimados reproducibles de la susceptibilidad de bacterias a compuestos

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Ayoderga  
Mat. Nac. N. 11414



antimicrobianos. Dicho procedimiento estandarizado<sup>2</sup> requiere el uso de concentraciones estandarizadas de inóculo. Este procedimiento usa discos de papel impregnados con 5 µg de ofloxacina para evaluar la susceptibilidad de microorganismos a ofloxacina.

Los informes de laboratorio que proporcionan resultados de la susceptibilidad de disco simple estándar con un disco de 5 µg de ofloxacina debe interpretarse de acuerdo a los siguientes criterios:

Para evaluar *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* susceptible a la metilina y *Pseudomonas aeruginosa*:

Diámetro de Zona (mm)	Interpretación
≥ 16	Susceptible (S)
13-15	Intermedio (I)
≤ 12	Resistente (R)

Para evaluar *Haemophilus influenzae*:<sup>9</sup>

Diámetro de Zona (mm)	Interpretación
≥ 16	Susceptible (S)

<sup>9</sup> Este estándar de diámetro de zona es aplicable sólo a los tests de difusión de disco con *Haemophilus influenzae* usando Medio de Prueba *Haemophilus* (HTM)<sup>2</sup> incubado en CO<sub>2</sub> al 5%. La actual ausencia de datos sobre cepas resistentes impide definir cualquier resultado diferente a "Susceptible". Las cepas que arrojan resultados de diámetro de zona que sugieren una categoría "no susceptible" deben ser presentadas a un laboratorio de referencia para una evaluación adicional.

Para evaluar *Neisseria gonorrhoeae*:<sup>h</sup>

Diámetro de Zona (mm)	Interpretación
≥ 31	Susceptible (S)
25-30	Intermedio (I)
≤ 24	Resistente (R)

<sup>h</sup> Estos estándares de diámetro de zona son aplicables sólo a tests de difusión de disco usando agar base GC y suplemento de crecimiento definido 1% incubado en CO<sub>2</sub> al 5%.

Para evaluar *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*:<sup>i</sup>

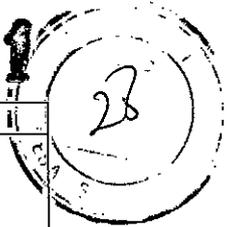
Diámetro de Zona (mm)	Interpretación
≥ 16	Susceptible (S)
13-15	Intermedio (I)
≤ 12	Resistente (R)

<sup>i</sup> Estos estándares de diámetro de zona son aplicables sólo a tests de difusión de disco realizados usando agar Mueller-Hinton suplementado con sangre de oveja desfibrinada al 5% e incubado en CO<sub>2</sub> al 5%.

La interpretación debe ser como se estableció anteriormente para resultados que usaron técnicas de dilución. La interpretación incluye la correlación del diámetro obtenido en el test del disco con la CIM de ofloxacina.

Al igual que con técnicas de dilución estandarizadas, los métodos de difusión requieren el uso de microorganismos de control de laboratorio que se usan para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio. Para la técnica de difusión, el disco de 5 µg de ofloxacina debe proporcionar los siguientes diámetros de zona en estas cepas de control de calidad de laboratorio:

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Acreditada  
Mat. Nac. N° 11414



Microorganismo		Diámetro de zona (mm) i
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	29-33
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49247 <sup>j</sup>	31-40
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	ATCC 49226 <sup>k</sup>	43-51
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	17-21
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213	24-28
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619 <sup>l</sup>	16-21

<sup>j</sup> Este rango de control de calidad es aplicable sólo a *H. influenzae* ATCC 49247 analizado por un procedimiento de difusión de disco usando Medio de Prueba *Haemophilus* (HTM)<sup>2</sup> incubado en CO<sub>2</sub> al 5%.

Este rango de control de calidad es aplicable sólo a *N. gonorrhoeae* ATCC 49226 analizado por un procedimiento de difusión de disco usando agar base GC con suplemento de crecimiento definido 1% incubado en CO<sub>2</sub> 5%.

<sup>l</sup> Este rango de control de calidad es aplicable sólo a *S. pneumoniae* ATCC 49619 analizado por un procedimiento de difusión de disco usando agar Mueller-Hinton complementado con sangre de oveja desfibrinada al 5% e incubado en CO<sub>2</sub> 5%..

## POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

La dosis habitual de FLOXIL® (ofloxacina) Comprimidos es 200 mg a 400 mg por vía oral cada 12 h según se describe en la siguiente tabla de dosificación. Estas recomendaciones aplican a pacientes con función renal normal (es decir, clearance de creatinina >50 mL/min). Para pacientes con función renal alterada (es decir, clearance de creatinina ≤ 50 mL/min), ver la Subsección Pacientes con Deterioro de la Función Renal.

Infección†	Unidad de dosis	Frecuencia	Duración	Dosis diaria
Exacerbación Bacteriana Aguda de bronquitis crónica	400 mg	cada 12h	10 días	800 mg
Neumonía adquirida de la comunidad	400 mg	cada 12h	10 días	800 mg
Infecciones no complicadas de la piel y estructuras de la piel	400 mg	cada 12h	10 días	800 mg
Gonorrea aguda, no complicada uretral y cervical	400 mg	Dosis única	1 día	400 mg
Cervicitis/Uretritis no gonocócica debido a <i>C. trachomatis</i>	300 mg	cada 12h	7 días	600 mg
Infección mixta de la uretra y el cuello debido a <i>C. trachomatis</i> y <i>N. gonorrhoeae</i>	300 mg	cada 12h	7 días	600 mg
Enfermedad inflamatoria pélvica aguda	400 mg	cada 12h	10-14 días	800 mg
Cistitis no complicada debido a <i>E. coli</i> o <i>K. pneumoniae</i>	200 mg	cada 12h	3 días	400 mg
Cistitis no complicada debido a otros patógenos aprobados	200 mg	cada 12h	7 días	400 mg
UTI's complicada	200 mg	cada 12h	10 días	400 mg
Prostatitis debido a <i>E. coli</i>	300 mg	cada 12h	6 semanas	600 mg

†DEBIDO A PATÓGENOS DESIGNADOS (Ver INDICACIONES Y USO.)

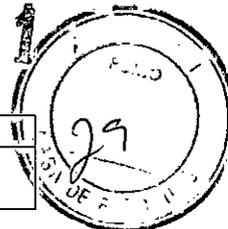
Antiácidos que contienen calcio, magnesio, o aluminio; sucralfato; cationes divalentes o trivalentes tales como el hierro; o multivitaminas que contienen zinc; o Videx® (didanosina) no deben tomarse dentro del período de dos horas anterior o dentro del período de dos horas posterior a tomar ofloxacina. (Ver PRECAUCIONES.)

Pacientes con deterioro de la función renal:

Se deben ajustar las dosis para los pacientes con un clearance de creatinina ≤ 50 mL/min. Después de una dosis inicial normal, la dosis de debe ajustar de la siguiente manera:

Andrés Vigilante  
Co-Director Técnico  
Apoderado  
M.N. Nac. N° 11414

2171



Clearance de Creatinina	Dosis de Mantenimiento	Frecuencia
20-50 mL/min	la unidad de dosis habitual recomendada	cada 24h
<20 mL/min	1/2 la unidad de dosis recomendada	cada 24h

Cuando sólo se conoce la creatinina sérica, se puede utilizar la siguiente fórmula para calcular el clearance de creatinina.

$$\text{Hombres: clearance de creatinina (mL/min)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Mujeres: 0.85 × el valor calculado para hombres.

La creatinina sérica debe representar un estado de equilibrio de la función renal.

Pacientes con Cirrosis:

La excreción de ofloxacina puede reducirse en pacientes con trastornos severos de la función hepática (por ejemplo: cirrosis con o sin ascitis). Por lo tanto no se debe exceder una dosis máxima de 400 mg de ofloxacina por día.

FLOXIL® no debe ser masticado y debe ingerirse con una pequeña cantidad de líquido, ya sea en ayunas o con las comidas.

Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento depende de la respuesta obtenida sobre el agente patógeno y de los hallazgos clínicos. Al igual que con otras drogas antibacterianas, el tratamiento con FLOXIL\* deberá continuarse durante por lo menos 3 días después que los síntomas hayan disminuido y la fiebre haya desaparecido. En la mayoría de los casos un tratamiento de 7 a 10 días es suficiente para infecciones agudas. Para infecciones causadas por Estreptococo B hemolítico, el tratamiento debe ser de por lo menos 10 días.

## CONTRAINDICACIONES:

FLOXIL® no deberá ser indicado a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a ofloxacina o a otras quinolonas.

Tampoco deberá ser indicado a pacientes epilépticos, con antecedentes de convulsiones o con déficit de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa.

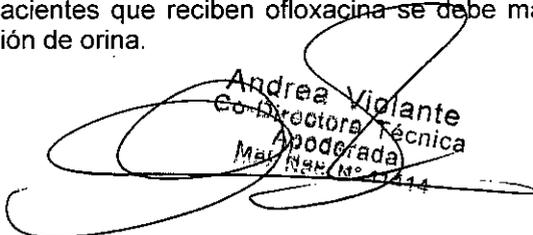
## PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

### PRECAUCIONES

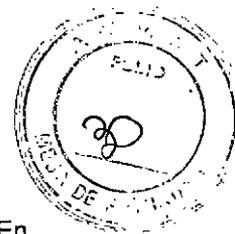
#### Generales:

Prescribir FLOXIL® (ofloxacina) Comprimidos en ausencia de una infección bacteriana comprobada o fuertemente sospechada o una indicación profiláctica es improbable que proporcione beneficios al paciente y aumenta el riesgo del desarrollo de bacterias resistentes a la droga.

La hidratación adecuada a los pacientes que reciben ofloxacina se debe mantener para evitar la formación de una alta concentración de orina.

  
 Andrea Vigilante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 MEX/INH (Nº 41414)

2171



Administrar ofloxacina con precaución en presencia de insuficiencia/deterioro renal o hepático. En pacientes con insuficiencia/deterioro renal o hepático conocido o sospechado, se debe realizar una cuidadosa observación clínica y estudios de laboratorio apropiados antes de y durante la terapia ya que se puede reducir la eliminación de ofloxacina. En pacientes con deterioro en la función renal (clearance de creatinina  $\leq 50$  mg/mL), es necesaria la alteración de la dosis. (Ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN.)

Reacciones de fotosensibilidad / fototoxicidad moderada a severa, la último de los cuales puede manifestarse como reacciones exageradas de quemaduras de sol (por ej., ardor, eritema, exudación, vesículas, ampollas, edema) involucrando áreas expuestas a la luz (típicamente la cara, área "V" del cuello, superficies extensoras de los antebrazos, dorsos de las manos), pueden ser asociados con el uso de quinolonas luego de la exposición al sol directa o a la luz ultravioleta (UV). Por lo tanto, debe evitarse la exposición excesiva a estas fuentes de luz. Si ocurre fotosensibilidad / fototoxicidad, el tratamiento con la droga debe ser discontinuado (ver Reacciones adversas / Eventos Adversos Post-Marketing).

Como con otras quinolonas, la ofloxacina se debe usar con precaución en cualquier paciente con un trastorno conocido o sospechado del SNC que pueda predisponer a convulsiones o a disminuir el umbral de convulsiones (por ejemplo: arteriosclerosis cerebral severa, epilepsia) o en presencia de otros factores de riesgo que puedan predisponer a convulsiones o a disminuir el umbral de convulsiones (por ejemplo: terapia con ciertas drogas, disfunción renal). (Ver ADVERTENCIAS e Interacciones con otros medicamentos)

Se ha informado una posible interacción entre las drogas hipoglucemiantes orales (por ejemplo gliburido/glibenclamida) o con insulina y agentes antimicrobianos fluoroquinolona produciendo una potenciación de la acción hipoglucémica de estas drogas. Se ha observado coma hipoglucémico en pacientes diabéticos. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Se recomienda un cuidadoso control de la glucosa en sangre especialmente para pacientes diabéticos. Si se produce una reacción hipoglucémica en un paciente que está siendo tratado con ofloxacina, discontinuarla de inmediato y consultar con un médico. (Ver Interacciones con otros medicamentos y REACCIONES ADVERSAS)

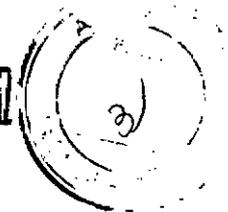
Como con cualquier droga potente, se recomienda la evaluación periódica de las funciones del sistema orgánico, incluyendo la función renal, hepática, y hematopoyética, durante la terapia prolongada. (Ver ADVERTENCIAS y REACCIONES ADVERSAS).

#### **Torsades de pointes:**

Algunas quinolonas, incluyendo ofloxacina, han sido asociadas con la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y casos infrecuentes de arritmia. Se han informado casos raros de torsades de pointes durante la vigilancia post-marketing en pacientes tratados con quinolonas, incluyendo ofloxacina. Se debe evitar la ofloxacina en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT, pacientes con hipocalcemia no corregida, y pacientes tratados con agentes antiarrítmicos Clase IA (quinidina, procainamida), o Clase III (amiodarona, sotalol).

En pacientes con insuficiencia renal, la frecuencia de administración deberá reducirse a una vez por día en insuficiencia leve, y día por medio en insuficiencia moderada o severa.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Abordada  
M.P. N.º: N.º 11414



## ADVERTENCIAS:

**Las Fluoroquinolonas, incluyendo FLOXIL®, están asociadas a un riesgo incrementado de tendinitis y ruptura de tendón en todas las edades. Este riesgo está más incrementado en pacientes mayores usualmente de más de 60 años de edad, en pacientes en tratamiento con corticosteroides, y en pacientes con trasplante de riñón, corazón o pulmón, Las Fluoroquinolonas, incluyendo FLOXIL®, puede exacerbar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis. Evite el uso de FLOXIL® en pacientes con historia conocida de miastenia gravis.**

### **Tendinopatía y ruptura de tendón**

Las Fluoroquinolonas, incluyendo FLOXIL®, están asociadas a un riesgo incrementado de tendinitis y ruptura de tendón en todas las edades. Esta reacción adversa involucra más frecuentemente el Tendón de Aquiles, y la ruptura del Tendón de Aquiles puede requerir reparación quirúrgica. Tendinitis y ruptura de tendón en el maguito rotador (el hombro), la mano, el bíceps, el pulgar, y otros tendones han sido también reportados. El riesgo de desarrollar tendinitis asociado a fluoroquinolonas y ruptura de tendón está más incrementado en pacientes mayores usualmente de más de 60 años de edad, en pacientes en tratamiento con corticosteroides, y en pacientes con trasplante de riñón, corazón o pulmón. Factores, que además de la edad y el uso de corticosteroides, pueden independientemente incrementar el riesgo de ruptura de tendón incluyen actividad física extenuante, falla renal, y trastornos previos de tendones tal como artritis reumatoidea. Tendinitis y ruptura de tendón han sido reportados en pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas quienes no tenían los factores de riesgo mencionados arriba. La ruptura de tendón puede ocurrir durante o luego de completarse la terapia; han sido reportados casos ocurridos hasta varios meses luego de completarse la terapia. FLOXIL® debe ser discontinuado si el paciente experimenta dolor, hinchazón, inflamación o ruptura de tendón. Los pacientes deben ser aconsejados de descansar ante el primer signo de tendinitis o ruptura de tendón, y contactar al profesional médico en relación al cambio a una droga antimicrobiana no-quinolona.

**LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE OFLOXACINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADOLESCENTES (MENOR A LA EDAD DE 18 AÑOS), MUJERES EMBARAZADAS, Y MUJERES EN LACTANCIA NO HA SIDO ESTABLECIDA (Ver Uso pediátrico, Embarazo y Lactancia).**

En la rata inmadura, la administración oral de ofloxacina a 5 a 16 veces de la dosis máxima recomendada en humanos basada en mg/kg o a 1 – 3 veces basado en mg/m<sup>2</sup> incrementó la incidencia y severidad de osteocondrosis. La lesión no regresó luego de 13 semanas de suspendida la droga. Otras quinolonas también producen erosiones similares en articulaciones de sostén y otros signos de artropatía en animales inmaduros de varias especies.

### **Exacerbación de Miastenia Gravis**

Las Fluoroquinolonas, incluyendo FLOXIL®, tienen actividad bloqueante neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis. Eventos adversos serios posteriores a la comercialización, incluyendo muerte y la necesidad de soporte respiratorio se han asociado al uso de fluoroquinolonas en personas con miastenia gravis. Evite el uso de FLOXIL® en pacientes con historia conocida de miastenia gravis (Ver REACCIONES ADVERSAS).

### **Efectos del Sistema Nervioso Central**

Se han informado convulsiones, aumento en la presión intracraneana, y psicosis tóxica en pacientes que recibieron quinolonas, incluyendo ofloxacina. Las quinolonas, incluyendo ofloxacina, también pueden causar estimulación del sistema nervioso central que puede conducir a: temblores, inquietud/agitación, nerviosismo/ansiedad, aturdimiento, confusión, alucinaciones, paranoia y depresión, pesadillas, insomnio, y con poca frecuencia pensamientos o actos suicidas. Estas reacciones pueden ocurrir luego de la primera dosis. Si estas reacciones se producen en pacientes tratados con ofloxacina, la droga debe discontinuarse y se deben instituir medidas adecuadas. El

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Aprobada  
Mat. Nac. No. 1414

insomnio puede ser más común con ofloxacina que algunos otros productos en la clase quinolona. Como con todas las quinolonas, la ofloxacina se debe usar con precaución en pacientes con un trastorno conocido o sospechado del SNC que pueda predisponer a convulsiones o disminuir el umbral de convulsiones (por ejemplo: arteriosclerosis cerebral severa, epilepsia) o en presencia de otros factores de riesgo que puedan predisponer a convulsiones o disminuir el umbral de convulsiones (por ejemplo: terapias con ciertas drogas, disfunción renal). (Ver PRECAUCIONES: Generales, Interacciones con otros medicamentos y REACCIONES ADVERSAS.)

#### **Reacciones de Hipersensibilidad:**

Se han informado reacciones de hipersensibilidad y/o anafilácticas serias y ocasionalmente fatales en pacientes tratados con quinolonas, incluyendo ofloxacina. Estas reacciones por lo general ocurren con la primera dosis. Algunas reacciones han estado acompañadas por colapso cardiovascular, hipotensión/shock, convulsiones, pérdida de la conciencia, hormigueo, angioedema (incluyendo edema/hinchazón de lengua, laringe, garganta, o facial), obstrucción de las vías aéreas (incluyendo broncoespasmo, falta de respiración, y distrés respiratorio agudo), disnea, urticaria, picazón, y otras reacciones dérmicas serias. Esta droga debe discontinuarse de inmediato ante la primera aparición de un rash cutáneo o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad agudas serias pueden requerir tratamiento con epinefrina y otras medidas de resucitación, incluyendo oxígeno, fluidos intravenosos, antihistamínicos, corticoides, aminas presoras, y manejo de las vías aéreas, según sea clínicamente indicado. (Ver PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS.)

Se han informado con poca frecuencia otros eventos serios y a veces fatales, algunos debido a una etiología incierta, en pacientes tratados con terapia con quinolonas, incluyendo la ofloxacina. Estos eventos pueden ser severos y generalmente ocurren luego de la administración de dosis múltiples. Las manifestaciones clínicas pueden incluir una o más de las siguientes:

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

Esta droga debe discontinuarse de inmediato ante la primera aparición de un rash cutáneo, ictericia o cualquier otro signo de hipersensibilidad. y las medidas de soporte deben ser instituidas (Ver PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS.)

#### **Neuropatía periférica:**

Se han informado raros casos de polineuropatía sensitiva o sensitivoimotora axonal afectando los axones pequeños y/o grandes produciendo parestesias, hipoestésias, disestésias y debilidad en pacientes tratados con quinolonas, incluyendo ofloxacina. Los síntomas pueden ocurrir pronto luego de la iniciación del tratamiento y pueden ser irreversibles. Ofloxacina debe discontinuarse inmediatamente si el paciente experimenta síntomas de neuropatía incluyendo dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento, y/o debilidad u otras alteraciones de la sensación incluyendo tacto ligero, dolor, temperatura, sentido de posición, y sensación vibratoria.

***Se ha informado diarrea asociada con Clostridium difficile (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo FLOXIL, y puede variar en severidad de diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon llevando al sobrecrecimiento de C. difficile.***

***C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD. La hipertoxina que produce cepas de C. Difficile causa una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La CDAD debe ser considerada en todos los pacientes que presentan diarrea luego del uso***

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 4414

2171



**del antibiótico. Es necesaria una cuidadosa historia médica ya que se ha informado que la CDAD puede ocurrir hasta dos meses posterior a la administración de agentes antibacterianos.**

Si se sospecha de CDAD o se confirma, puede ser necesario discontinuar el uso del antibiótico en curso no indicado contra *C. Difficile*. Se debería instituir un manejo apropiado de fluidos y de electrolitos, suplemento de proteínas, tratamiento antibiótico de *C. difficile*, y evaluación quirúrgica según sea clínicamente indicado. (Ver REACCIONES ADVERSAS)

**La ofloxacina no ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de sífilis.**

Los agentes antimicrobianos utilizados en altas dosis durante períodos cortos de tiempo para tratar la gonorrea pueden enmascarar o demorar los síntomas de incubar sífilis. Todos los pacientes con gonorrea deben hacerse un test serológico por sífilis en el momento del diagnóstico. Los pacientes tratados con ofloxacina por gonorrea deberían hacerse un test serológico de seguimiento por sífilis después de tres meses y, si fuera positivo, se debería instituir un tratamiento con un antimicrobiano apropiado.

**Uso Pediátrico:**

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos y adolescentes menores a 18 años de edad. Ofloxacina causa artropatía (artrosis) y osteocondrosis en animales jóvenes de diversas especies. (Ver ADVERTENCIAS.)

**Uso Geriátrico:**

Los pacientes geriátricos tienen mayor riesgo de desarrollar alteraciones severas en los tendones, incluyendo ruptura de tendón cuando están siendo tratados con una fluoroquinolona como FLOXIL®. Este riesgo es mayor en pacientes que reciben terapia concomitante con corticosteroides. Tendinitis o ruptura de tendón puede involucrar el tendón de Aquiles, o tendones de mano, hombro u otros sitios y pueden ocurrir aun después de completar la terapia. Los pacientes deben ser informados de dicho efecto adverso. Han sido reportados casos ocurridos hasta varios meses luego de completarse la terapia con fluoroquinolona. Se debe tener precaución cuando se prescribe FLOXIL® a pacientes mayores especialmente aquellos bajo tratamiento de corticosteroides. Pacientes deben ser informados de este potencial efecto secundario y ser aconsejados de discontinuar FLOXIL® y deben contactar a su médico si se presenta algún síntoma de tendinitis o ruptura de tendón (Ver ADVERTENCIAS y REACCIONES ADVERSAS/Eventos adversos Post-marketing).

En ensayos clínicos fase 2/3 con ofloxacina, 688 pacientes (14,2%) eran  $\geq 65$  años de edad. De estos, 436 pacientes (9,0%) tenían entre 65 y 74 años, y 252 pacientes (5,2%) tenían 75 años o más. No hubo ninguna diferencia aparente en la frecuencia o severidad de reacciones adversas en adultos de edad avanzada en comparación con adultos más jóvenes. Las propiedades farmacocinéticas de ofloxacina en sujetos de edad avanzada son similares a aquellas en sujetos más jóvenes. La absorción de la droga parece no estar afectada por la edad. El ajuste de dosis es necesario para pacientes de edad avanzada con deterioro de la función renal (porcentaje de clearance de creatinina  $\leq 50$  mL/min) debido a clearance reducido de ofloxacina. En estudios comparativos, la frecuencia y severidad de la mayoría de eventos del sistema nervioso relacionados con la droga en pacientes  $\geq 65$  años de edad fueron comparables para ofloxacina y drogas de control. Las únicas diferencias identificadas fueron un aumento en los informes de insomnio (3,9% vs 1,5%) y dolor de cabeza (4,7% vs 1,8%) con ofloxacina. Es importante observar que estos datos de seguridad geriátrica son extraídos de 44 estudios comparativos en los que se reunieron información de reacciones adversas de 20 controles diferentes (otros antibióticos o placebo) para comparación con ofloxacina. La significancia clínica de tal comparación no es clara. (Ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN.)

Los pacientes geriátricos pueden ser más sensibles a los efectos asociados con la droga sobre el intervalo QT. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se usa ofloxacina con drogas concomitantes que puedan producir prolongación del intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos Clase IA o Clase III) o en pacientes con factores de riesgo por Torsade de pointes (por ejemplo,

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
M.M. Nar. N. 11414

prolongación QT conocida, hipokalemia no corregida). (Ver PRECAUCIONES: Generales: Torsades de pointes)

## INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Antiácidos, Sucralfato, Cationes metálicos, Multivitaminas: las quinolonas forman quelatos con tierra alcalina y cationes metálicos de transición.

Administración de quinolonas con antiácidos que contienen calcio, magnesio, o aluminio, con sucralfato, con cationes divalentes o trivalentes tales como hierro, o con multivitaminas que contienen zinc o con Videx® (didanosina) pueden interferir sustancialmente con la absorción de quinolonas produciendo niveles sistémicos considerablemente inferiores a los deseados. Estos agentes no deben ser tomados dentro del período de dos horas antes o dentro del período de dos horas después de la administración de ofloxacina. (Ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN.)

Cafeína: No se han detectado interacciones entre ofloxacina y cafeína.

Cimetidina: Cimetidina ha demostrado interferencia con la eliminación de algunas quinolonas. Esta interferencia ha producido aumentos significativos en la vida media y AUC de algunas quinolonas. El potencial de interacción entre ofloxacina y cimetidina no ha sido estudiado.

Ciclosporina: Se han informado niveles séricos elevados de ciclosporina con el uso concomitante de ciclosporina con otras quinolonas.

El potencial de interacción entre ofloxacina y ciclosporina no ha sido estudiado.

Drogas metabolizadas por enzimas del Citocromo P450: la mayoría de las drogas antimicrobianas quinolona inhiben la actividad enzimática del citocromo P450.

Esto puede producir una vida media prolongada para ciertas drogas que también son metabolizadas por este sistema (por ejemplo, ciclosporina, teofilina/metilxantinas, warfarina) cuando se co-administra con quinolonas. La extensión de esta inhibición varía entre las diferentes quinolonas. (Ver otras Interacciones con otros medicamentos)

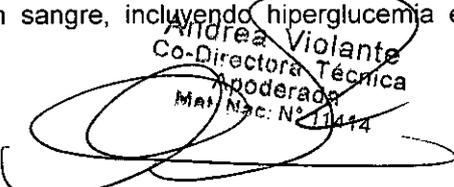
Drogas antiinflamatorias no esteroides: La administración concomitante de una droga antiinflamatoria no esteroide con una quinolona, incluyendo ofloxacina, puede aumentar el riesgo de estimulación del SNC y ataques convulsivos. (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES: Generales.)

Probenecid: Se ha informado que el uso concomitante de probenecid con ciertas otras quinolonas afecta la secreción renal tubular. El efecto de probenecid sobre la eliminación de ofloxacina no ha sido estudiado.

Teofilina: los niveles estables de teofilina pueden aumentar cuando ofloxacina y teofilina son administrados de manera concurrente. Como con otras quinolonas, la administración concomitante de ofloxacina puede prolongar la vida media de teofilina, elevar los niveles séricos de teofilina, y aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con teofilina. Los niveles de teofilina deben ser monitoreados estrechamente y hacer ajustes de dosis de teofilina, si correspondiera, cuando se co-administra ofloxacina. Se pueden producir reacciones adversas (incluyendo convulsiones) con o sin una elevación en el nivel sérico de teofilina. (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES: Generales.)

Warfarina: Se ha informado que algunas quinolonas intensifican los efectos de la warfarina anticoagulante oral o sus derivados. Por lo tanto, si se administra un antimicrobiano quinolona concomitantemente con warfarina o sus derivados, el tiempo de protombina u otra prueba de coagulación adecuada se deben monitorear estrechamente.

Agentes antidiabéticos (por ejemplo: insulina, gliburido/glibenclamida) Debido a que se han informado alteraciones de la glucosa en sangre, incluyendo hiperglucemia e hipoglucemia, en

  
 Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11414

2171



pacientes tratados de manera concurrente con quinolonas y un agente antidiabético, se recomienda un cuidadoso monitoreo de glucosa en sangre cuando estos agentes se usan de manera concomitante. (Ver PRECAUCIONES: Generales).

#### **Interacción con Pruebas de Laboratorio o Diagnósticas:**

Algunas quinolonas, incluyendo ofloxacina, pueden producir resultados falso-positivos de examen de orina para opiatos que usan kits de inmunoensayos comercialmente disponibles. Puede ser necesaria la confirmación de exámenes positivos de opiatos por métodos más específicos.

#### **Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad:**

No se han realizado estudios a largo plazo para determinar el potencial carcinogénico de ofloxacina. La ofloxacina no fue mutagénica en el test bacteriano de Ames, ensayo citogenético *in vitro* e *in vivo*, intercambio de cromátidas hermanas (Líneas de células de Hámster Chino y Humanas), reparación no programada del ADN (UDS) usando fibroblastos humanos, ensayos letales dominantes, o ensayo de micronúcleo de ratón. La ofloxacina fue positiva en el test UDS usando hepatocitos de rata y Ensayo de Linfoma de Ratón.

### **EMBARAZO**

FLOXIL® no deberá ser indicado a mujeres embarazadas ni a pacientes menores de 17 años ya que puede causar efectos teratogénicos.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Ofloxacina se debe usar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto. (Ver ADVERTENCIAS.)

### **LACTANCIA**

FLOXIL® no deberá ser administrado a mujeres que se encuentren dando de lactar.

En mujeres en período de lactancia, una única dosis oral de 200 mg de ofloxacina produjo concentraciones de ofloxacina en la leche, que fueron similares a aquellas encontradas en el plasma. Debido al potencial de reacciones adversas serias de la ofloxacina en mujeres en período de lactancia, se debe tomar la decisión si discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, considerando la importancia de la droga para la madre. (Ver ADVERTENCIAS y REACCIONES ADVERSAS.)

### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR**

FLOXIL® puede causar somnolencia, por lo tanto se debe tener cuidado al manejar u operar maquinarias.

### **REACCIONES ADVERSAS**

La siguiente es una compilación de los datos para ofloxacina basada en la experiencia clínica tanto con las formulaciones orales como las intravenosas.

La incidencia de reacciones adversas relacionadas con la droga en pacientes durante ensayos clínicos de Fase 2 y 3 fue del 11%. Entre los pacientes que recibieron terapia de dosis múltiple, el 4% discontinuó ofloxacina debido a experiencias adversas.

En ensayos clínicos, se consideró que los siguientes eventos adversos estaban probablemente relacionados con la droga en pacientes tratados con dosis múltiples de ofloxacina:

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
M.N. Nac. N° 11414



náuseas 3%, insomnio 3%, dolor de cabeza 1%, mareos 1%, diarrea 1%, vómitos 1%, rash 1%, prurito 1%, prurito genital externo en mujeres 1%, vaginitis 1%, disgeusia 1%.

En ensayos clínicos, los eventos adversos informados con mayor frecuencia, sin considerar la relación a la droga fueron: náuseas 10%, dolor de cabeza 9%, insomnio 7%, prurito genital externo en mujeres 6%, mareos 5%, vaginitis 5%, diarrea 4%, vómitos 4%.

En ensayos clínicos, los siguientes eventos, sin considerar la relación con la droga, se produjeron en el 1 a 3% de los pacientes:

Dolor y calambres abdominales, dolor de pecho, disminución del apetito, boca seca, disgeusia, fatiga, flatulencias, distrés gastrointestinal, nerviosismo, faringitis, prurito, fiebre, rash, trastornos del sueño, somnolencia, dolor de tronco, descarga vaginal, alteraciones visuales, y constipación.

Los eventos adicionales, que se presentaron en ensayos clínicos a un porcentaje menor al 1%, sin considerar la relación con la droga fueron:

Cuerpo como unidad: astenia, escalofríos, malestar, dolor en las extremidades, dolor, epistaxis

Sistema Cardiovascular: paro cardíaco, edema, hipertensión, hipotensión, palpaciones, vasodilatación

Sistema Gastrointestinal: dispepsia

Sistema Genital/Reproductor: ardor, irritación, dolor y rash de los genitales femeninos; dismenorea; menorragia; metrorragia

Sistema musculoesquelético: artralgia, mialgia

Sistema nervioso: convulsiones, ansiedad, cambios cognitivos, depresión, anormalidad del sueño, euforia, alucinaciones, parestesia, síncope, vértigo, temblores, confusión

Nutritivo/Metabólico: sed, pérdida de peso

Sistema respiratorio: paro respiratorio, tos, rinorrea

Piel/Hipersensibilidad: angioedema, diaforesis, urticaria, vasculitis

Sentidos especiales: menor agudeza auditiva, tinnitus, fotofobia

Sistema urinario: disuria, frecuencia urinaria, retención urinaria

Las siguientes anomalías de laboratorio aparecieron en  $\geq 1,0\%$  de los pacientes que recibieron dosis múltiples de ofloxacina. Se desconoce si estas anomalías fueron causadas por la droga o las condiciones subyacentes que están siendo tratadas.

Hematopoyético: anemia, leucopenia, leucocitosis, neutropenia, neutrofilia, aumento de formas en cayado, linfocitopenia, eosinofilia, linfocitosis, trombocitopenia, trombocitosis, ESR elevado

Hepático: elevación en: fosfatasa alcalina, AST (SGOT), ALT (SGPT)

Química sérica: hiperglucemia, hipoglucemia, creatinina elevada, BUN elevado

Urinario: glucosuria, proteinuria, alcalinuria, hipostenuria, hematuria, piuria

#### Eventos Adversos Post-Marketing:

Eventos adversos adicionales, sin considerar la relación con la droga, informados de la experiencia de marketing mundial con quinolonas, incluyendo ofloxacina:

##### Clínicos:

Sistema cardiovascular: trombosis cerebral, edema pulmonar, taquicardia, hipotensión/shock, síncope, torsades de pointes

Endocrino/Metabólico: hiper o hipoglucemia, especialmente en pacientes diabéticos tratados con insulina o agentes hipoglucemiantes orales (Ver PRECAUCIONES: Generales e Interacciones con otros medicamentos.)

Sistema Gastrointestinal: disfunción hepática incluyendo: necrosis hepática, ictericia (colestática o hepatocelular), hepatitis; perforación intestinal; insuficiencia hepática (incluyendo casos fatales); colitis pseudomembranosa (el inicio de los síntomas de la colitis pseudomembranosa pueden ocurrir durante o después del tratamiento antimicrobiano), hemorragia GI; hipo, mucosa oral dolorosa, pirosis (Ver ADVERTENCIAS.)

Sistema Genital/Reproductor: candidiasis vaginal

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414



Hematopoyético: anemia, incluyendo hemorragia hemolítica y aplásica; hemorragia, pancitopenia, agranulocitosis, leucopenia, depresión reversible de la médula ósea, trombocitopenia, púrpura trombótica trombocitopénica, petequias, equimosis/moretos (Ver ADVERTENCIAS.)

Musculoquelético: tendinitis/ruptura; debilidad; rbdomiolisis (Ver ADVERTENCIAS.)

Sistema nervioso: pesadillas; pensamientos o actos suicidas, desorientación, reacciones psicóticas, paranoia; fobia, agitación, inquietud, agresividad/hostilidad, reacción maniaca, labilidad emocional; neuropatía periférica (puede ser irreversible), ataxia, falta de coordinación; posible exacerbación de: miastenia gravis y trastornos extrapiramidales; disfasia, aturdimiento (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.)

Sistema Respiratorio: disnea, broncoespasmo, neumonitis alérgica, ronquido (Ver ADVERTENCIAS.)

Piel/Hipersensibilidad: reacciones anafilácticas (-toides) /shock; púrpura, enfermedad del suero, eritema multiforme/Síndrome de Stevens-Johnson, eritema nudoso, dermatitis exfoliativa, hiperpigmentación, necrosis epidérmica tóxica, conjuntivitis, reacción de fotosensibilidad/fototoxicidad, erupción vesiculoampollosa (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.)

Sentidos especiales: uveítis, diplopia, nistagmo, visión borrosa, alteraciones de: sabor, olor, audición y equilibrio, por lo general reversible después de la discontinuación

Sistema urinario: anuria, poliuria, cálculos renales, insuficiencia renal, nefritis intersticial, hematuria (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.)

#### Laboratorio:

Hematopoyético: prolongación del tiempo de protombina

Química sérica: acidosis, elevación de: triglicéridos séricos, colesterol sérico, potasio sérico, pruebas de la función hepática incluyendo: GGTP, LDH, bilirrubina

Urinario: albuminuria, candiduria

En ensayos clínicos donde se usaron terapias de dosis múltiple, se han observado anomalías oftalmológicas, incluyendo cataratas y opacidades lenticulares puntiformes múltiples, en pacientes bajo tratamiento con otras quinolonas. La relación de las drogas con estos eventos no está actualmente establecida.

SE HAN INFORMADO CRISTALURIA y CILINDRURIA con otras quinolonas.

### **SOBREDOSIS:**

En caso de sobredosis concurrir al centro asistencial más próximo o comunicarse con el Centro de Intoxicaciones del HOSPITAL RICARDO GUTIERREZ, teléfonos (01) 962 - 6666 ó 962 - 2247 o al HOSPITAL POSADAS, teléfonos (011) 4658-7777 ó 4654-6648.

La información sobre sobredosis con ofloxacina es limitada. Se ha reportado un incidente de sobredosis accidental. En este caso, un adulto femenino recibió 3 gramos de ofloxacina en forma intravenosa durante 45 minutos. Una muestra de sangre obtenida 15 minutos luego de la infusión completa reveló un nivel de ofloxacina de 39.3 µg/ml. En 7 hs, el nivel había caído a 16.2 µg/ml, y antes de 24 hs a 2.7 µg/ml. Durante la infusión, el paciente desarrolló somnolencia, náuseas, mareos, sofocos y escalofríos, hinchazón facial subjetivo, entumecimiento, dificultad al hablar y desorientación leve a moderada. Todas las dolencias excepto los mareos disminuyeron dentro de 1 h luego de la discontinuación de la infusión. Los mareos, más molestos mientras estaba de pie, se resolvieron en aproximadamente 9 hs. Análisis de laboratorio no revelaron cambios clínicamente significativos en parámetros de rutina en este paciente.

En el caso de una sobredosis aguda, se puede administrar carbón activado para ayudar en la remoción de la droga no absorbida. El paciente debe ser observado y se debe mantener una hidratación apropiada.

Ofloxacina no es eliminada eficientemente por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Andrés Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

2171



**PRESENTACIONES:**

FLOXIL® Comprimidos de 200 mg: Envases conteniendo 6 - 10 -12- 14 y 100 comprimidos, éste último de uso hospitalario.

FLOXIL® Comprimidos de 400 mg: Envases conteniendo 6 – 8-10 y 100 comprimidos, éste último de uso hospitalario.

**CONSERVACION**

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

FLOXIL Comprimidos se deben almacenar en envases bien cerrados.  
Conservar entre 15 °C y 25 °C

Director Técnico: Miguel A. Larroca.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 38.686.

Elaborado bajo licencia de ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION, Raritan, New Jersey, U.S.A. en JANSSEN CILAG SA de CV  
Carretera Federal Mexico – Puebla, Km 81.5  
C.P. 74160. Huejotzingo, Puebla

Importado y distribuido por:  
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.  
Mendoza 1259 –1428- Buenos Aires, Argentina.

© Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Cant. Nac: N° 11414