



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 5438

BUENOS AIRES, 11 SEP 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012852-12-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada BACTIFREN 500 / LEVOFLOXACINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 5438

Que a fojas 84 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada BACTIFREN 500 / LEVOFLOXACINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg, aprobada por Certificado N° 53.987 y Disposición N° 4623/07, propiedad de la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 55.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4623/07 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 19 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **5438**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 53.987 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

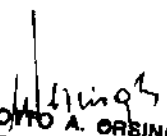
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-012852-12-4

DISPOSICION Nº

js

5438


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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5438**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.987 y de acuerdo a lo solicitado por la firma QUIMICA MONTEPELLIER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: BACTIFREN 500 / LEVOFLOXACINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4623/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-021727-06-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0245/08.-	Prospectos de fs. 2 a 55, corresponde desglosar de fs. 2 a 19.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma QUIMICA MONTEPELLIER S.A., Titular del Certificado de Autorización N°

5.
S



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

11 SEP 2012

53.987 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes
de.....

Expediente N° 1-0047-0000-012852-12-4

DISPOSICIÓN N°

5438

js

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

ORIGINAL

5438



PROYECTO DE PROSPECTO

BACTIFREN 500

LEVOFLOXACINA

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Fórmula Cuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

LEVOFLOXACINA

(equivalente a 512,46 mg de Levofloxacina Hemihidrato).....500 mg

Excipientes:

Povidona.....61,0 mg

Croscaramellosa Sódica.....27,0 mg

Estearato de Magnesio.....7,5 mg

Celulosa Microcristalina c.s.p.....790,0 mg

Laca I (Recubrimiento Color)

Opadry II White (81 F28751).....15,5 mg

Rojo Pinzó 4R.....1,6 mg

Sacarina Sódica.....480 mcg

Vainillina.....31 mcg

Laca II (Recubrimiento Brillo)

Opadry Clear (YS-7006).....2,4 mg

Sacarina Sódica.....48 mcg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico de la familia de las quinolonas

Clasificación ATC (J01MA)

INDICACIONES

BACTIFREN es un antibacteriano quinolónico indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones cuando son debidas a microorganismos sensibles a la LEVOPLOXACINA.

QUIMICA MONTPELLIER S.A

Rosana A. Kelman
Co-Directora Técnica



QUIMICA MONTPELLIER S.A

Dr. LEONARDO RIZZO
APROBADO

ORIGINAL



- Infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, incluyendo sinusitis, exacerbación aguda de bronquitis crónica y neumonía de la comunidad y hospitalaria.
- Infecciones de la piel y partes blandas como impetigo, abscesos, forunculosis, celulitis y erisipela.
- Infecciones del tracto urinario, incluyendo pielonefritis aguda.
- Osteomielitis. Artritis séptica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES:

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

BACTIFREN (LEVOFLOXACINA) es el isómero L del racemato ofloxacina, un agente antibacteriano perteneciente al grupo de las quinolonas. La actividad antibacteriana de la ofloxacina reside principalmente en el isómero L.

El mecanismo de acción de la LEVOFLOXACINA, al igual que el de otras quinolonas, reside en la inhibición de la ADN girasa bacteriana y de la topoisomerasa IV, enzimas necesarias para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN. En este aspecto, el isómero L produce más uniones de hidrógeno y, por lo tanto, complejos más estables con la ADN girasa que el isómero D.

Microbiológicamente, esto significa una actividad antibacteriana 25 a 40 veces superior del isómero L, LEVOFLOXACINA, en comparación con el isómero D. Las quinolonas inhiben rápida y específicamente la síntesis del DNA bacteriano, por su efecto sobre la ADN-girasa, enzima encargada de comprimir el DNA bacteriano en superhélices. Para acomodar el DNA de doble cadena comparativamente largo en la célula bacteriana, éste se dispone en asas (DNA relajado) que, luego, se acortan por superenrollamiento. Las quinolonas son bactericidas porque inhiben el sellado de las cadenas de ADN abiertas en el proceso de superenrollamiento.

Espectro antibacteriano:

BACTIFREN (LEVOFLOXACINA) es un antibiótico de amplio espectro, activo contra los siguientes organismos:

Aerobios gram-positivos:

Enterococcus (Streptococcus) faecalis, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae (incluyendo S pneumoniae penicilina-resistente), Streptococcus pyogenes.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
ROSANA L. KELMAN
Co-Directora Técnica



QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Dr. LEONARDO RIZZO



- Aerobios gram-negativos:

Citrobacter freundii, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*.

- Otros microorganismos:

Chlamydia pneumoniae, *Mycoplasma pneumoniae*.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

LEVOFLOXACINA se absorbe rápida y completamente después de la administración oral. Las concentraciones pico en plasma (aproximadamente 5,1 mcg/ml) se alcanzan, usualmente, una a dos horas después de la dosis oral. La biodisponibilidad absoluta de una dosis oral de 500 mg y de una dosis oral de 750 mg de LEVOFLOXACINA es, aproximadamente, del 99% para ambas. La administración oral con alimentos prolonga ligeramente el tiempo requerido para alcanzar la concentración pico y la reduce ligeramente, pero sin alcanzar significación clínica. Después de una dosis intravenosa de 500 mg de LEVOFLOXACINA administrada durante 60 minutos, en voluntarios sanos, se alcanzó una concentración pico promedio en plasma de 6,3 mcg/ml, y 11,3 mcg/ml después de infundir una dosis de 750 mg durante 90 minutos. El perfil de concentración en plasma de LEVOFLOXACINA después de una administración intravenosa es similar y comparable (área bajo la curva - ABC) al que se observó con tabletas de LEVOFLOXACINA cuando se administraron dosis iguales (mg/mg). En consecuencia, las vías de administración oral e intravenosa pueden ser consideradas intercambiables.

Distribución

El volumen medio de distribución de LEVOFLOXACINA generalmente varía entre 74 y 112 litros después de una dosis simple o múltiple de 500 o 750 mg, indicando una amplia distribución en los tejidos corporales. La distribución de LEVOFLOXACINA en la piel es rápida y extensa. La relación entre el ABC en plasma y en tejidos cutáneos biopsiados es de aproximadamente 2. La penetración de LEVOFLOXACINA en el líquido de ampollas es rápida y extensa. LEVOFLOXACINA también penetra rápidamente en el hueso, tanto en la cabeza femoral como en el fémur distal. Las concentraciones pico de LEVOFLOXACINA en estos tejidos varían de 2,4 a 15 mcg/g y se alcanzaron por lo general 2 a 3 horas después de la dosis oral. LEVOFLOXACINA se une aproximadamente

ORIGINAL

5438



en un 24-38% a las proteínas séricas, principalmente a la albúmina. La unión de LEVOFLOXACINA a las proteínas séricas es independiente de la concentración del fármaco.

Metabolismo

LEVOFLOXACINA es, estereoquímicamente, estable en plasma y orina y no se transforma en su enantiómero, D-ofloxacina. LEVOFLOXACINA sufre un metabolismo limitado en humanos y es primordialmente excretada sin alteración en orina. Menos del 5% de una dosis administrada, fue recuperada en orina como los metabolitos desmetil y N-óxido, los únicos productos del metabolismo identificados en humanos. Estos metabolitos tienen poca relevancia en la actividad farmacológica.

Eliminación

Después de su administración oral, aproximadamente el 87 % de la dosis administrada se recuperó sin cambios en orina dentro de las 48 horas, mientras que menos del 4% de la dosis fue recuperada en heces en 72 horas. La vida media de eliminación terminal en plasma de LEVOFLOXACINA varió entre, aproximadamente, 6 y 8 horas después de una dosis única o de dosis múltiples del fármaco. El clearance total en el cuerpo y el clearance renal varió entre 144 a 226 ml/min y 96 a 142 ml/min, respectivamente. La administración concomitante de cimetidina o probenecid reducen, aproximadamente, un 24% y 36% el clearance renal, indicando que la secreción de LEVOFLOXACINA ocurre en el túbulo proximal renal. No se encontraron cristales de LEVOFLOXACINA en ninguna de las muestras de orina de sujetos que recibieron LEVOFLOXACINA.

Pacientes geriátricos:

No se han observado diferencias significativas en el perfil farmacocinético de la LEVOFLOXACINA en pacientes jóvenes o ancianos. La vida media de eliminación después de una dosis de 500 mg por vía oral fue de 6 horas en los primeros y de 7,6 horas en los segundos, atribuyéndose el pequeño aumento observado en los pacientes mayores a la variación de la función renal. No son necesarios, por lo tanto, reajustes de las dosis en función de la edad.

Pacientes pediátricos:

No se ha determinado la farmacocinética de la LEVOFLOXACINA en niños.

Interacciones farmacocinéticas:

Las quinolonas forman quelatos con los cationes divalentes y trivalentes. La absorción de la LEVOFLOXACINA puede ser reducida de manera considerable si se administra concomitante con fármacos que contengan sales de aluminio, calcio, magnesio, o zinc.

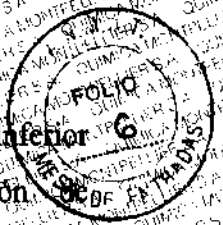
QUIMICA MONTPELLIER S.A.
ROSEMARY LEWELMAN
Co-Directora Técnica



QUIMICA MONTPELLIER S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
Amorrapa

ORIGINAL

5438



especialmente si la administración se hace al mismo tiempo o en un plazo inferior a 60 minutos. Algunos de los fármacos que interfieren con la absorción de LEVOFLOXACINA son los antiácidos, el sucralfato, el salicilato de magnesio, las multivitaminas o cualquier medicamento que contenga como excipiente estearato de magnesio. Se desconoce si el subsalicilato de bismuto interfiere con la biodisponibilidad de la LEVOFLOXACINA.

Algunas quinolonas inhiben el clearance hepático de la cafeína, por lo que se recomienda disminuir al máximo el consumo de café o de bebidas que contengan esta sustancia durante el tratamiento con LEVOFLOXACINA.

La administración concomitante de warfarina y quinolonas puede ocasionar un aumento del tiempo de protrombina y del RIN. Se recomienda vigilar estrechamente los pacientes estabilizados con warfarina que reciban al mismo tiempo LEVOFLOXACINA. Esta interacción puede ocurrir 2 a 16 días después de iniciado el tratamiento con la quinolona, aumentando el riesgo de episodios de sangrado.

Aunque en un estudio en voluntarios, la administración de LEVOFLOXACINA no afectó los parámetros farmacocinéticos de una dosis intravenosa de teofilina, algunas quinolonas reducen el clearance de la teofilina aumentando sus niveles plasmáticos con el correspondiente riesgo de toxicidad. Por este motivo, la LEVOFLOXACINA se debe administrar con precaución en los pacientes que se encuentren bajo un tratamiento a base de teofilina.

El uso concomitante de ciclosporina y fluoroquinolonas puede ocasionar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina. Sin embargo, un estudio en voluntarios sanos demostró que la LEVOFLOXACINA no afecta de forma significativa los parámetros farmacocinéticos de la ciclosporina. Por lo tanto, no se requieren reajustes posológicos en los pacientes tratados con este inmunosupresor. No se han observado interacciones significativas entre la LEVOFLOXACINA y la digoxina.

Cuando se administran cimetidina o probenecid a pacientes tratados con LEVOFLOXACINA, se observa un aumento del área bajo la curva y de la vida media de LEVOFLOXACINA. Estos cambios no tienen, sin embargo, un gran significado clínico y no requieren un reajuste de la dosis.

La administración concomitante de fármacos antiinflamatorios no esteroideos puede aumentar el riesgo de una estimulación del sistema nervioso central.

No se ha estudiado específicamente la farmacocinética de la LEVOFLOXACINA cuando se administra simultáneamente con procainamida. Sin embargo, se sabe que el racémico, la

QUIMICA MONTPELLIER S.A.



QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO

5/4
ORIGINAL



ofloxacina, reduce el clearance renal de la procainamida. Después de dosis únicas de procainamida, las concentraciones máximas de este fármaco aumentan desde 4,8 a 5,8 mcg/ml, probablemente debido a que la ofloxacina impide la secreción renal tubular de la procainamida. Esta interacción es también posible con LEVOFLOXACINA.

La LEVOFLOXACINA no debe utilizarse conjuntamente con fármacos antiarrítmicos de la clase IA (como procainamida o quinidina) o de la clase III (como amiodarona y sotalol). Otras medicaciones que pueden prolongar el intervalo QT si se administran conjuntamente con LEVOFLOXACINA son los antidepresivos tricíclicos, algunas medicaciones antipsicóticas (fenotiazinas, haloperidol, pimozida, risperidona y sertindol), astemizol, bromperidol, cisaprida, claritromicina, diltiazem, disopiramida, dolasetron, ericamida, eritromicina, flecainida, probucol, terfenadina, terodilina, esparfloxacin, tocainida, y verapamilo, entre otros.

Las quinolonas y los retinoides no deben ser utilizados conjuntamente, ya que puede potenciar la mutua fototoxicidad.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN, MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis se adaptará, según el criterio médico, al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación, se aconseja:

Posología recomendada en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina

>50 ml/min):

Sinusitis aguda: (500 mg/día) durante 10 a 14 días.

Exacerbación aguda de bronquitis crónica: (500 mg/día) durante 7 días.

Neumonía adquirida en la comunidad: (500 mg por día) durante 7 a 14 días.

Infecciones no complicadas del tracto urinario: (250 mg/día) durante 3 días.

Infecciones complicadas del tracto urinario: (250 mg/día) durante 10 días.

Pielonefritis: (250 mg/día) durante 10 días.

Infecciones cutáneas y de tejidos blandos: (500 mg/día) durante 7 a 10 días.

Prostatitis bacteriana crónica: (500 mg/día) durante 28 días.

Osteomielitis: (500 mg/día) durante 6-12 semanas.

Bacteriemia/septicemia en pacientes con neumonía o infecciones urinarias: (500 mg/día o 1000 mg/día) durante 10-14 días.

Posología recomendada en pacientes con función renal alterada (clearance de creatinina

< 50 ml/min):

Infecciones respiratorias agudas/cutáneas y de partes blandas/osteomielitis:

QUINIGA, MONTELLIER, S.A.

ROSANA L. KELMAN

Cd. Directora Técnica

 **Montpellier**

QUINIGA, MONTELLIER, S.A.

DR. LEONARDO RIZZO

APROBADO

ORIGINAL

5438



Clearance de creatinina de 20 a 49 ml/min

Dosis inicial: 500 mg/24 horas.

Dosis posteriores: 250 mg/24 horas.

Clearance de creatinina de 10 a 19 ml/min

Dosis inicial: 500 mg/24 horas.

Dosis posteriores: 250 mg/48 horas.

Pacientes en hemodiálisis o bajo diálisis peritoneal ambulatoria crónica

Dosis inicial: 500 mg/24 horas.

Dosis posteriores: 250 mg/48 horas.

Infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis:

Clearance de creatinina \geq de 20 ml/min

Dosis inicial: No se requieren ajustes posológicos.

Clearance de creatinina de 10 a 19 ml/min

Dosis inicial: 250 mg/24 horas.

Dosis posteriores: 250 mg/48 horas.

Infecciones no complicadas del tracto urinario

No se requieren ajustes posológicos.

Posología recomendada en pacientes con función hepática alterada:

No se requieren ajustes posológicos, ya que LEVOFLOXACINA no se metaboliza, principalmente, en el hígado y se elimina, fundamentalmente, por vía renal.

Posología en pacientes ancianos:

No se requieren ajustes posológicos.

Forma de administración:

BACTIFREN comprimidos recubiertos deben ser ingeridos sin masticar, con una suficiente cantidad de líquido. Se pueden administrar durante o después de las comidas. Los comprimidos deben administrarse con un intervalo de dos horas antes o después de la administración de sales de hierro, sucralfato o antiácidos para evitar que interfieran su absorción.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes de formulación
- Epilepsia.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
ROSANA L. KILMAN
Co-Directora Técnica



QUIMICA MONTPELLIER S.A.
DA LEONARDO RIZZO
PROBADO

ORIGINAL

5438



-Antecedentes de complicaciones tendinosas vinculadas con la administración de fluoroquinolonas.

-Embarazo.

-Lactancia.

-Niños y adolescentes en desarrollo.

ADVERTENCIAS:

En casos de neumonía neumocócica severa, el tratamiento con LEVOFLOXACINA puede no ser el más adecuado, debiendo evaluarse la sensibilidad de los microorganismos al fármaco. Las infecciones nosocomiales producidas por *P. aeruginosa* pueden requerir tratamiento combinado.

La aparición de diarrea persistente, grave y/o sanguinolenta durante o después del tratamiento con LEVOFLOXACINA puede indicar enfermedad asociada a *Clostridium difficile*, cuya forma más grave es la colitis pseudomembranosa.

Ante la sospecha de colitis pseudomembranosa, se recomienda la suspensión del tratamiento y la adopción de medidas de soporte y/o tratamiento específico (por ejemplo, la administración de vancomicina oral). En esta situación clínica, la administración de fármacos que inhiben el peristaltismo se encuentran contraindicados.

Al igual que con otras quinolonas, se han informado alteraciones en la glucemia en pacientes diabéticos tratados concomitante con hipoglucemiantes orales o con insulina. En este grupo de pacientes, se recomienda un cuidadoso control de la glucemia y, en caso de registrarse una reacción hipoglucémica, discontinuar el tratamiento con LEVOFLOXACINA.

Aunque durante los estudios clínicos con LEVOFLOXACINA no se han informado casos de cristaluria, se aconseja mantener una adecuada hidratación para evitar la formación de orina altamente concentrada.

En pacientes que recibían quinolonas, entre ellas ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina y moxifloxacina, se han detectado casos de rupturas de tendón a nivel del hombro, de la mano y especialmente Tendón de Aquiles u otros que requirieron cirugía o trajeron aparejado como resultado una incapacidad prolongada. Los informes de Farmacovigilancia post-marketing indican que este riesgo se incrementa en pacientes que reciben o hayan recibido tratamiento con corticosteroides, especialmente en los mayores de 65 años. Debe discontinuarse la administración del producto si el paciente presenta síntomas sugestivos de tendinitis (dolor, inflamación), o ruptura de tendón. Los pacientes deben descansar y abstenerse de hacer ejercicios hasta haberse descartado el diagnóstico de tendinitis o de ruptura de tendón. La

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

ROSAÑA L. KELMAN

Co-Directora Técnica



QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

Dr. LEONARDO RIZZO

APROBADO

ORIGINAL

FOLIO 10
MESA DE ENFERMERIA

543g

ruptura puede ocurrir desde las 48 hs. de iniciado el tratamiento con cualquier de las drogas referidas, hasta luego de haber finalizado el mismo.

PRECAUCIONES:

Han sido reportados casos de hipersensibilidad y reacciones anafilácticas serias y, ocasionalmente, fatales en pacientes que recibían terapia con quinolonas, incluyendo LEVOFLOXACINA. Estas reacciones ocurren frecuentemente después de la primera dosis. Algunas reacciones se acompañaron de colapso cardiovascular, hipotensión/shock, convulsiones, pérdida del conocimiento, parestesias, angioedema, obstrucción de las vías respiratorias, diarrea, urticaria, prurito y otras reacciones cutáneas. Ante la primera manifestación de rash cutáneo o cualquier otro signo de hipersensibilidad, se recomienda discontinuar inmediatamente el tratamiento con LEVOFLOXACINA.

Se han informado convulsiones y psicosis tóxica en pacientes tratados con quinolonas. Las quinolonas pueden inducir aumento de la presión intracraneana y estimulación del sistema nervioso central, temblores, cansancio, ansiedad, confusión, alucinaciones, paranoia, depresión, trastornos del sueño y, raramente, pensamientos o intentos de suicidio. Estas reacciones pueden registrarse después de la administración de la primer dosis. En caso de registrarse este tipo de reacciones en pacientes tratados con LEVOFLOXACINA, deberá discontinuarse el tratamiento e implementarse medidas adecuadas de inmediato. Al igual que con otros fármacos del grupo de las quinolonas, con LEVOFLOXACINA se recomienda tener precaución en pacientes con antecedentes de afecciones a nivel del sistema nervioso central que puedan predisponer a convulsiones o a un descenso del umbral convulsivo (por ejemplo, isquemia cerebral severa, epilepsia) o que presenten otros factores de riesgo capaces de predisponer a convulsiones o reducir el umbral convulsivo (por ejemplo, tratamiento con cierto tipo de drogas, disfunción renal).

Al igual que con otros fármacos antibacterianos, durante el tratamiento con LEVOFLOXACINA se han reportado casos de colitis pseudomembranosa, cuya severidad puede variar desde síntomas leves hasta complicaciones serias que puedan comprometer la vida del paciente. En consecuencia, se recomienda considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea después del tratamiento con LEVOFLOXACINA. La administración de agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede posibilitar la sobreinfección por clostridios. Se ha informado que una toxina producida por *Clostridium difficile* es una de las principales causas de la colitis asociada con antibióticos.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
ROSINA L. KELMAN
Co-Directora Técnica



QUIMICA MONTPELLIER S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
Aprobado

ORIGINAL

FOLIO
11

Se han informado casos serios y, algunas veces, fatales vinculados con una fisiopatología inmunológica desconocida en pacientes tratados con quinolonas, incluyendo, en algunas ocasiones, a la LEVOFLOXACINA.

Estos cuadros pueden ser severos y, generalmente, ocurren después de la administración de dosis múltiples. Las manifestaciones clínicas pueden incluir fiebre, rash u otras reacciones dermatológicas más severas, vasculitis, artralgia, mialgia, neumonitis, nefritis intersticial, insuficiencia o fallo renal agudo, hepatitis, ictericia, necrosis hepática aguda, anemia, incluyendo las variedades hemolítica y aplásica, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia y/u otras alteraciones hematológicas. Ante la primera aparición de rash cutáneo u otro signo de hipersensibilidad, el tratamiento con BACTIFREN debe ser inmediatamente interrumpido e instaurada una terapia adecuada a la brevedad.

Con LEVOFLOXACINA, al igual que durante el tratamiento con otras quinolonas, se han informado casos de rupturas tendinosas a nivel de hombro, mano o tendón de Aquiles que requirieron cirugía o determinaron una incapacidad prolongada. Se recomienda discontinuar la administración del producto si el paciente presenta dolor, inflamación o ruptura de un tendón. Los pacientes deben guardar reposo y no realizar ejercicios hasta descartar fehacientemente el diagnóstico de tendinitis o de ruptura de tendón. Por otra parte, puede producirse la ruptura tendinosa después del tratamiento con quinolonas.

En pacientes con insuficiencia renal debe tenerse precaución, ya que la LEVOFLOXACINA se excreta principalmente por el riñón. Cuando BACTIFREN se administre a pacientes con alteraciones de la función renal, es necesario hacer un ajuste posológico para evitar la acumulación de LEVOFLOXACINA.

Durante el tratamiento con quinolonas se han observado reacciones de fototoxicidad moderada a severa en pacientes expuestos a la luz del sol directa. En consecuencia, debe evitarse la exposición excesiva a la luz del sol durante el tratamiento. No obstante, de acuerdo con los resultados de algunos estudios clínicos, la incidencia de fototoxicidad fue inferior al 0,1%. Se recomienda la suspensión del tratamiento en caso de registrarse fototoxicidad.

Interacciones medicamentosas:

Sales de hierro, antiácidos a base de magnesio o aluminio.

La administración concomitante de BACTIFREN comprimidos con antiácidos que contengan calcio, magnesio o aluminio, como así también sucralfato, cationes metálicos como hierro, complejos multivitámicos con zinc, o productos conteniendo cualquiera de estos compuestos pueden interferir con la absorción gastrointestinal de LEVOFLOXACINA.

QUIMICA MONTPELLIER, S.A.



QUIMICA MONTPELLIER, S.A.

ROSITA L. BELMAN
Co-Directora Técnica

DR. LEONARDO RIZZO
Abogado

ORIGINAL

FOLIO 12

resultando en niveles en suero y orina inferiores a los deseados. En consecuencia, se recomienda administrar estos agentes al menos dos horas antes o dos horas después de la administración de LEVOFLOXACINA. No se observó interacción con carbonato de calcio.

Sucralfato:

La biodisponibilidad de LEVOFLOXACINA comprimidos se reduce significativamente cuando se administra junto con sucralfato. Si el paciente debe recibir ambos fármacos, es mejor administrar el sucralfato dos horas después de la administración de BACTIFREN.

Teofilina, fenbufen o fármacos antiinflamatorios no esteroideos similares:

En un estudio clínico, no se encontró interacción farmacocinética entre LEVOFLOXACINA y teofilina. Sin embargo, puede presentarse una reducción pronunciada del umbral de crisis convulsivas cuando se administran quinolonas al mismo tiempo que teofilina, antiinflamatorios no esteroideos u otros agentes que disminuyen dicho umbral. Las concentraciones de LEVOFLOXACINA fueron, aproximadamente, un 13% más elevadas en presencia de fenbufen.

Probenecid y cimetidina

Se recomienda especial cuidado cuando se coadministra LEVOFLOXACINA con fármacos que afecten la secreción tubular renal como el probenecid y la cimetidina, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal. El probenecid y la cimetidina tienen un efecto estadísticamente significativo sobre la eliminación de LEVOFLOXACINA. La depuración renal de LEVOFLOXACINA es reducida por cimetidina (24%) y probenecid (34%), ya que ambos fármacos son capaces de bloquear la secreción tubular renal de LEVOFLOXACINA. Sin embargo, considerando la escasa magnitud de las dosis utilizadas, es muy poco probable que las diferencias tengan relevancia clínica.

Ciclosporina:

La vida media de la ciclosporina aumentó un 33% cuando se administró en forma concomitante con LEVOFLOXACINA. Debido a que este aumento es clínicamente irrelevante, no se requirieron ajustes posológicos de la ciclosporina.

Antagonistas de la vitamina K:

Se ha reportado sangrado y/o alteraciones en las pruebas de coagulación (TP/RIN), interacción que puede ser riesgosa en pacientes tratados con LEVOFLOXACINA en combinación con antagonistas de la vitamina K (por ejemplo, warfarina), recomendándose un especial monitoreo en estos casos.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA L. KELMAN
Co-Directora Técnica

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO

APROBADO

ORIGINAL

5438



Otros:

La farmacocinética de LEVOFLOXACINA no fue afectada en forma clínicamente significativa cuando se administró junto con carbonato de calcio, digoxina, glibenclámda, ranitidina o warfarina.

Alteraciones en los resultados de las pruebas de laboratorio:

BACTIFREN puede inhibir el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* y, por lo tanto, puede ocasionar resultados falsos negativos en el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis.

Puede modificar los resultados de las pruebas de coagulación (TP/RIN) en pacientes tratados con LEVOFLOXACINA en combinación con antagonistas de la vitamina K.

Puede incrementar las enzimas hepáticas, la bilirrubina y creatinina sérica.

Efectos sobre la capacidad para conducir u operar maquinarias:

Considerando la posible aparición de mareos durante el tratamiento con LEVOFLOXACINA, debe advertirse a los pacientes acerca de este inconveniente cuando deban conducir automóviles, operar maquinarias o realizar actividades que requieran alerta y coordinación mental.

Embarazo:

No existen estudios controlados sobre el uso de LEVOFLOXACINA en mujeres embarazadas. BACTIFREN debe ser utilizado durante el embarazo sólo si el beneficio para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteraciones de la Fertilidad:

En animales tratados con LEVOFLOXACINA, no se evidenciaron efectos sobre la fertilidad ni la reproducción. No fue teratogénica. Sin embargo, se observó retraso en la maduración de los fetos como resultado de la toxicidad materna. Como con otras fluoroquinolonas, LEVOFLOXACINA produce ampollas y cavidades en el cartilago de animales, sobre todo aquellos jóvenes. LEVOFLOXACINA no determinó mutación genética en células bacterianas y de mamíferos. No obstante, *in vitro* se observaron aberraciones cromosómicas en células de pulmón del hamster chino, en ausencia de activación metabólica. En pruebas *in vivo*, no se demostró potencial genotóxico. Estudios en ratones después de la administración oral e intravenosa, mostraron que LEVOFLOXACINA es fototóxica sólo en dosis muy elevadas. En un ensayo de fotomutagenicidad, no se evidenció potencial genotóxico, observándose una reducción del desarrollo de tumores en un estudio de fotocarcinogénesis.

LEVOFLOXACINA no demostró ser carcinogénica.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Rafael C. FELMAN
Co-Director Técnico



QUIMICA MONTPELLIER S.A.
DR. LEONARDO RIZZO

ORIGINAL

5438



Efectos Teratogénicos. Embarazo Categoría C:

LEVOFLOXACINA no fue teratogénica en ratas con dosis orales de 810 mg/kg/día (dosis 9.4 veces superior a la dosis más alta recomendada en humanos en base a la superficie corporal). La dosis oral de 810 mg/kg/día determinó reducción del peso fetal y aumento de la mortalidad de las crías. No se observaron efectos teratogénicos en conejos tratados con dosis orales de 50 mg/kg/día (dosis 1.1 veces superior a la dosis más alta recomendada en humanos en base a la superficie corporal).

Lactancia:

LEVOFLOXACINA no ha sido determinada en la leche materna. Teniendo en consideración datos obtenidos con ofloxacina, se presume que puede ser excretada en la leche humana. Ante el riesgo potencial de reacciones adversas serias en niños, debe decidirse discontinuar la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento con LEVOFLOXACINA para la madre.

Uso en Pediatría:

No se han realizado estudios que demuestren la seguridad y eficacia de LEVOFLOXACINA en esta población etaria. Se ha demostrado que las quinolonas producen erosión en las articulaciones que soportan peso y otros signos de artropatía en animales inmaduros de varias especies.

Uso en pacientes geriátricos:

En los estudios clínicos, no se han observado diferencias en seguridad y eficacia entre pacientes jóvenes y ancianos. Antes de iniciar un tratamiento con LEVOFLOXACINA en pacientes de edad avanzada, se recomienda evaluar el funcionamiento renal, ya que el fármaco se elimina, fundamentalmente, por esta vía. Los pacientes de este grupo etario pueden también ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT de los fármacos.

Pacientes mayores de 65 años tienen mayor riesgo de desarrollar alteraciones severas en los tendones, incluyendo ruptura, con el tratamiento con cualquiera de las quinolonas referidas. Este riesgo es mayor en pacientes que reciben o hayan estado en tratamiento con corticosteroides. Usualmente la ruptura se observa en el tendón de Aquiles, o tendones de mano u hombro y pueden ocurrir durante o varios meses después de completar la terapia antibiótica. Los pacientes deben ser informados de dicho efecto adverso, aconsejándose la suspensión de la ingesta si se presenta alguno de los síntomas mencionados, e informando de inmediato a su médico.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
ROSEANA L. KELMAN
Co-Directora Técnica



QUIMICA MONTPELLIER S.A.
DR. LEONARDO NIZZO
AFORERADO

REACCIONES ADVERSAS:

A las dosis recomendadas, el medicamento es, generalmente, bien tolerado. En estudios clínicos que incluyeron 3865 pacientes, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el fármaco fue del 6,2%. Entre los pacientes tratados con LEVOFLOXACINA, el 4,3% debió discontinuar el tratamiento por reacciones adversas.

La incidencia global, el tipo y la distribución de las reacciones adversas fue similar entre los pacientes tratados con dosis de 750 mg/día, 250 mg/día o 500 mg dos veces por día. En los estudios clínicos, los siguientes efectos adversos fueron más frecuentemente vinculados con la droga por los pacientes tratados con LEVOFLOXACINA: náuseas 1,2%, diarrea 1,0%, vaginitis 0,6%, insomnio 0,4%, dolor abdominal 0,4%, flatulencia 0,3%, prurito 0,3%, mareos 0,3%, rash 0,3%, dispepsia 0,2%, moniliasis genital 0,2%, moniliasis 0,2%, alteraciones del gusto 0,2%, vómitos 0,2%, constipación 0,1%, infección micótica 0,1%, prurito genital 0,1%, cefalea 0,1%, nerviosismo 0,1%, rash eritematoso 0,1%, urticaria 0,1%, anorexia 0,1%, somnolencia 0,1%, agitación 0,1%, rash maculo-papular 0,1%, temblor 0,1%, agravamiento de la afección 0,1%, reacción alérgica 0,1%.

En los estudios clínicos, los siguientes efectos adversos fueron informados en más del 3% de los pacientes, independientemente de la relación con la droga: náuseas 7,1%, cefalea 6,2%, diarrea 5,5%, insomnio 5,1%, constipación 3,5%. Los siguientes efectos adversos se registraron con una incidencia del 1 al 3%, independientemente de su relación con la droga: dolor abdominal 2,7%, mareos 2,5%, vómitos 2,5%, dispepsia 2,3%, vaginitis 1,7%, rash 1,6%, dolor torácico 1,4%, prurito 1,3%, sinusitis 1,3%, disnea 1,4%, fatiga 1,4%, flatulencia 1,2%, dolor 1,6%, dolor dorsal 1,2%, rinitis 1,2%, ansiedad 1,2%, faringitis 1,2%.

En los estudios clínicos, los siguientes efectos adversos fueron informados con una incidencia del 0,1% al 0,9%, independientemente de su relación con el fármaco:

Generales:

Ascitis, reacción alérgica, astenia, incremento de los niveles del fármaco, distensión abdominal, fiebre, cefalea, rubor, síntomas similares a la influenza, dolor en las extremidades, malestar, dolor torácico subesternal, síncope, falla multiorgánica, sensación de cambios en la temperatura corporal, síndrome de supresión.

Cardiovasculares:

Insuficiencia cardíaca, hipertensión, hipotensión, hipertensión agravada, hipotensión postural.

Sistema nervioso central y periférico:

Convulsiones, disfonía, hiperestesia, hiperquinesia, hipertonia, hipostesia, contracciones musculares involuntarias, migraña, parestesias, parálisis, trastornos del lenguaje, estupor.

ORIGINAL

543



temblor, vértigo, encefalopatía, trastornos de la marcha, calambres musculares, hipertensión intracraneal, ataxia.

Gastrointestinales:

Sequedad de boca, disfagia, esofagitis, gastritis, gastroenteritis, reflujo gastroduodenal, hemorragia gastrointestinal, glositis, hemorroides, obstrucción intestinal, pancreatitis, edema de lengua, melena, estomatitis.

Alteraciones auditivas y vestibulares:

Otalgia, tinitus.

Frecuencia cardíaca y alteraciones del ritmo:

Arritmia, arritmia ventricular, fibrilación auricular, bradicardia, paro cardíaco, fibrilación ventricular, bloqueo cardíaco, palpitaciones, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, taquicardia.

Afecciones hepatobiliares:

Alteraciones de la función hepática, colecistitis, coledocistiasis, elevación de la bilirrubina, incremento de las enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, ictericia.

Afecciones metabólicas y nutricionales:

Hipomagnesemia, sed, deshidratación, alteraciones electrolíticas, sobrecarga de fluidos, gota, hiperglucemia, hiperkalemia, hipernatremia, hipoglucemia, hipokalemia, hipofosfalemia, incremento del nitrógeno no proteico, descenso de peso, aumento de peso.

Desórdenes musculoesqueléticos:

Artralgia, artritis, artrosis, mialgia, osteomielitis, dolor esquelético, sinovitis, afecciones tendinosas.

Alteraciones cardíacas:

Angina de pecho, endocarditis, infarto de miocardio.

Neoplasias:

Carcinoma, trombocitemia.

Sentidos especiales:

Parosmia, alteraciones del gusto.

Trastornos de la coagulación:

Hematomas, epistaxis, descenso de protrombina, embolismo pulmonar, púrpura trombocitopenia.

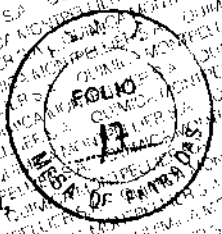
QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Robina I. Kelman
ROBINA I. KELMAN
Co-Directora Técnica

 **Montpellier**

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Do Leonardo Pizzo
DO LEONARDO PIZZO
APODERADO

ORIGINAL

5438



Trastornos psiquiátricos:

Sueños anormales, agitación, anorexia, confusión, depresión, alucinaciones, impotencia, nerviosismo, paroniria, desórdenes del sueño, somnolencia.

Alteraciones eritrocitarias:

Anemia.

Alteraciones reproductivas:

Dismenorrea, leucorrea.

Alteraciones de los mecanismos de resistencia:

Absceso, infección bacteriana, infección fúngica, herpes simple, moniliasis, otitis media, sepsis, infección viral.

Sistema Respiratorio:

Obstrucción de las vías aéreas, asma, bronquitis, broncoespasmo, tos, hemoptisis, epistaxis, hipoxia, laringitis, faringitis, derrame pleural, inflamación pleural, neumonitis, neumonía, neumotórax, colapso pulmonar, edema pulmonar, depresión respiratoria, insuficiencia respiratoria, infección del tracto respiratorio superior.

Piel y anexos:

Alopecia, erupción bullosa, sequedad cutánea, eczema, prurito genital, sudoración, rash, exfoliación cutánea, ulceración cutánea, urticaria.

Sistema urinario:

Alteraciones del funcionamiento renal, insuficiencia renal aguda, disuria, hematuria, oliguria, incontinencia urinaria, retención urinaria, infección.

Afecciones vasculares (extracardíacas):

Rubefacción, gangrena, flebitis, púrpura, tromboflebitis (profunda).

Alteraciones visuales:

Visión anormal, dolor ocular, conjuntivitis.

Alteraciones leucocitarias:

Agranulocitosis, granulocitopenia, leucocitosis, linfadenopatía.

En los estudios clínicos administrando dosis múltiples de otras quinolonas, se informaron alteraciones oftalmológicas, cataratas y opacidades lentificulares puntuadas múltiples sin clara vinculación con el tratamiento. No se ha establecido una relación causa-efecto vinculada con la aparición de cristaluria y cilindrua con algunas quinolonas.

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.
Dña. Rosa C. Kelman
Directora Técnica

 **Montpellier**

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
ASESOR FARMACÉUTICO

ORIGINAL

5438



Fueron informadas las siguientes alteraciones en los valores de laboratorio: en más del 1% de los pacientes tratados con LEVOFLOXACINA, descenso de la glucemia (2,2%) y linfopenia (2,2%), pero se desconoce si estas anomalías fueron ocasionadas por el fármaco o por afecciones subyacentes.

Reacciones adversas posteriores a su comercialización:

Neumonitis alérgica, shock anafiláctico, reacción anafilactoide, disfonía, alteraciones del EEG, encefalopatía, eosinofilia, eritema multiforme, anemia hemolítica, falla multiorgánica, incremento del RIN, neuropatía periférica, rabdomiólisis, síndrome de Stevens-Johnson, ruptura tendinosa, torsades de pointes, vasodilatación.

SOBREDOSIFICACIÓN:

LEVOFLOXACINA presenta un bajo potencial de toxicidad aguda. En animales de laboratorio que recibieron el fármaco en una única dosis alta, se observaron los siguientes síntomas: ataxia, ptosis, reducción de la actividad locomotora, disnea, postración, temblores y convulsiones.

Tratamiento:

En caso de sobredosis aguda y reciente, se aconseja vaciamiento gástrico e hidratación adecuada. La LEVOFLOXACINA no es eliminada en forma efectiva por medio de hemodiálisis o diálisis peritoneal. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro Toxicológico, en especial:

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

Hospital de Niños Pedro Elizalde (011) 4300-2115

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

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 7, 10, 14 y 20 comprimidos recubiertos.

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente no mayor de 25°C. Variación admitida entre 15°C y 30°C. No retirar del envase hasta el momento de uso. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
BOIANA L. KELMAN
Co-Directora Técnica

 **Montpellier**

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Dr. LEONARDO RIZZO

ORIGINAL

5438



“Este medicamento deberá ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no podrá repetirse sin nueva receta médica”

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

Virrey Limiers 673 - C1220AAC - Buenos Aires

Director Técnico: Fernández Otero, Germán - Farmacéutico

“Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud”

Certificado N° 53.987

Fecha de última revisión:

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.
Germán Fernández Otero
ROSARÍA L. KELMAN
De Directora Técnica

 **Montpellier**

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
Médico