



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1866-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 20 de Noviembre de 2018

Referencia: 1-47-14510-17-4

VISTO el Expediente N° 1-47-14510-17-4 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BACTIFREN / LEVOFLOXACINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / 500 mg - 750 mg, aprobada por Certificado N° 53.987.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y las Disposiciones N°: 5904/96, 7130/15 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BACTIFREN / LEVOFLOXACINA, Forma farmacéutica y

concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / 500 mg - 750 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-44709196-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-44709051-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.987, siempre que el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-14510-17-4

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.11.20 13:26:08 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO

SubAdministrador

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI
30715117564
Date: 2018.11.20 13:26 12 -0300'

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

BACTIFREN® 500

BACTIFREN® 750

LEVOFLOXACINA

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

BACTIFREN® 500: Cada comprimido recubierto ranurado contiene: Levofloxacinahemihidrato (equiv. a 500 mg de levofloxacinahidrata) 512,46 mg.

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

BACTIFREN® 750: Cada comprimido recubierto ranurado contiene: Levofloxacinahemihidrato (equiv. a 500 mg de levofloxacinahidrata) 768,68 mg.

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico de la familia de las quinolonas. (J01MA).

INDICACIONES

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

La elección en atención primaria del uso de Levofloxacinahemihidrato debe ser considerado en circunstancias especiales (sin alternativas de tratamientos), su uso debería ser mínimo por tanto debería restringirse a indicaciones bien definidas en el ámbito hospitalario.

En mayores de 18 años, para el tratamiento de las infecciones producidas por cepas de microorganismos sensibles a la levofloxacinahemihidrato, causantes de:

- Neumonía nosocomial.

ORIGINAL

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

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Levofloxacin es un antibacteriano sintético de amplio espectro: Pertenece al grupo de las fluorquinolonas. Es el enantiómero S (-) (levorrotatorio) de la ofloxacin.

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

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

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

Espectro antibacteriano: Levofloxacin ha demostrado actividad, tanto in vitro como en infecciones clínicas, contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos:

Microorganismos aerobios gram-positivos: *Enterococcus faecalis* (muchas cepas son solo moderadamente susceptibles), *Staphylococcus aureus* (cepas meticilino-susceptibles), *Staphylococcus epidermidis* (cepas meticilino-susceptibles), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo cepas resistentes a múltiples drogas (SPRMD), *Streptococcus pyogenes*.

SPRMD son cepas resistentes a 2 ó más de los siguientes antibióticos: penicilina (CIM 2 µg/ml), cefalosporinas de 2da. generación, ej. cefuroxima, macrólidos, tetraciclinas y trimetoprim/sulfametoxazol.

ORIGINAL

Microorganismos aerobios gram-negativos: *Enterobacter cloacae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.

Como con otras drogas de esta clase, algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* pueden desarrollar resistencia bastante rápidamente durante el tratamiento con levofloxacina.

Otros microorganismos: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Levofloxacina ha demostrado actividad contra *Bacillus anthracis*.

Otros microorganismos susceptibles in vitro: Levofloxacina exhibe CIM < 2 µg/ml contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, pero la seguridad y eficacia de la droga para tratar infecciones causadas por los mismos no ha sido demostrada en ensayos clínicos controlados.

Aerobios gram-positivos: *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus* (Grupo G), *Streptococcus milleri*, *Streptococcus* (Grupo C/F), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus grupo viridans*.

Aerobios gram-negativos: *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus vulgaris*, *Acinetobacter Iwoffi*, *Enterobacter sakazakii*, *Providencia rettgeri*, *Bordetella pertussis*, *Klebsiella oxytoca*, *Providencia stuartii*, *Citrobacter (diversus) koseri*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas fluorescens*, *Citrobacter freundii*, *Pantoea (Enterobacter) agglomerans*, *Yersinia pestis*.

Anaerobios gram-positivos: *Clostridium perfringens*.

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

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

FARMACOCINÉTICA:

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

ORIGINAL

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

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

La administración con alimentos tiene poco efecto sobre la absorción del producto; el t_{max}. se prolonga en aprox. 1 h y la C_{max}. disminuye en aprox. 14%.

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

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

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

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

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

Poblaciones especiales:

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

Insuficiencia renal: el clearance de levofloxacina está sustancialmente reducido y la vida media de eliminación está prolongada en pacientes con deterioro de la función renal (Cl. Cr. <50 ml/min).

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

ORIGINAL

103

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

La dosis usual es de 250-750 mg/día.

Esquema posológico orientativo en adultos, a partir de los 18 años de edad, con función renal normal (clearance de creatinina > 80 ml/min):

¡Error! Vínculo no válido.

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

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

Poblaciones especiales:

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

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

Esquema posológico orientativo en mayores de 18 años, con deterioro de la función renal:

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

ORIGINAL

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

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

CONTRAINDICACIONES:

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

ADVERTENCIAS:

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

Reacciones adversas severas:

El uso de fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin, se ha asociado con la aparición de reacciones adversas severas potencialmente incapacitantes e irreversibles en diversos sistemas orgánicos, que pueden sucederse concomitantemente en el mismo paciente. Estas reacciones incluyen: tendinitis, ruptura de tendones, artralgia, mialgia, neuropatía periférica y efectos sobre el sistema nervioso central (alucinaciones, ansiedad, depresión, insomnio, dolores de cabeza y confusión). Estas reacciones pueden ocurrir en cuestión de horas a semanas después del inicio del tratamiento, en pacientes de cualquier edad con o sin factores de riesgo preexistentes.

Ante los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa severa, discontinuar inmediatamente el tratamiento con levofloxacin.

Evitar el uso de levofloxacin, en pacientes que han experimentado alguna de estas reacciones adversas severas.

ORIGINAL

105

Reacciones de hipersensibilidad: Se han reportado casos de hipersensibilidad severa y ocasionalmente fatal, y/o reacciones anafilácticas en pacientes bajo tratamiento con quinolonas, incluyendo levofloxacin. Con frecuencia ocurren tras la primera dosis. Estas reacciones se han acompañado de colapso cardiovascular, hipotensión / shock, convulsiones, pérdida de la conciencia, sensación de hormigueo, angioedema (incluyendo edema facial, de lengua, laríngeo, de garganta), obstrucción de la vía aérea (incluyendo broncoespasmo, falta de aire, y distress respiratorio agudo), disnea, urticaria, picazón, u otras reacciones cutáneas serias. En estos casos el tratamiento con levofloxacin debe discontinuarse inmediatamente ante la primera aparición de rash cutáneo o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Las reacciones agudas graves pueden requerir tratamiento con adrenalina y otras medidas de soporte.

Efectos centrales: Se ha asociado el uso de fluorquinolonas, incluyendo levofloxacin con aumento del riesgo de eventos en el sistema nervioso central, como convulsiones, psicosis tóxica y aumento de la presión intracraneal. Además, la estimulación del SNC puede conducir al desarrollo de temblor, intranquilidad, ansiedad, turbación, confusión, alucinaciones, paranoia, depresión, pesadillas, insomnio y rara vez, ideación suicida. Ante los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa severa, discontinuar inmediatamente el tratamiento con levofloxacin.

Exacerbación de la miastenia gravis: Las quinolonas, incluyendo levofloxacin, pueden exacerbar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis debido a su actividad bloqueante neuromuscular, por lo tanto, no se recomienda el uso de levofloxacin en estos pacientes o que tengan antecedentes familiares de miastenia gravis.

Neuropatía periférica: En pacientes tratados con quinolonas, inclusive con levofloxacin, se han reportado raros casos de polineuropatías axonal sensitiva o sensitivo motora manifiesta por parestesias, hipoestésias, disestésias y debilidad. El tratamiento con levofloxacin debe discontinuarse si el paciente experimenta signos de neuropatía como dolor, ardor, hormigueo, adormecimiento y/o debilidad, o sensaciones como dolor al menor contacto, temperatura y trastornos de la sensibilidad profunda, a fin de prevenir una condición irreversible.

Colitis pseudomembranosa: Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos. La misma puede ser de severidad variable, desde leve hasta fatal; por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico si el paciente presenta diarrea subsiguiente al tratamiento con levofloxacin. El antibiótico altera la flora colónica normal favoreciendo el desarrollo de Clostridium Difficile.

Así mismo, C.difficile puede producir dos toxinas (A y B), las cuales contribuyen al desarrollo de colitis pseudomembranosa e incrementan la morbi-mortalidad de la misma. Este tipo de

patología debe ser considerada en todos aquellos pacientes que presenten diarrea, luego o durante una terapia con agentes antimicrobianos.

Si se sospecha colitis pseudomembranosa debe suspenderse el tratamiento con levofloxacina. Los casos leves usualmente responden a la discontinuación del antibiótico. Casos más severos requieren el tratamiento con un antibiótico específico contra *C. difficile*, y la suplementación hidroelectrolítica y proteica.

Tendinitis y ruptura del tendón: En pacientes que recibían quinolonas, entre ellas ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina y moxifloxacina se ha detectado un aumento del desarrollo de tendinitis, o casos de ruptura de tendón del hombro, de la mano y especialmente del tendón de Aquiles. Este riesgo se incrementa en pacientes que reciben, o hayan recibido tratamiento con corticoesteroides o que hayan sido sometidos a un trasplante de riñón, pulmón o corazón, especialmente en los mayores de 60 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.

PRECAUCIONES:

Generales: Aunque la levofloxacina es más soluble que otras quinolonas, debe asegurarse una adecuada hidratación de los pacientes bajo tratamiento a fin de evitar una orina muy concentrada.

Con el uso de levofloxacina se han notificado casos de fiebre, rash o reacciones dermatológicas severas (como necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson), vasculitis, artralgia, mialgia, enfermedad del suero, neumonitis alérgica, nefritis intersticial, falla o insuficiencia renal aguda. Hepatitis, ictericia, falla o necrosis hepática, anemia, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis o pancitopenia.

Ante los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa, discontinuar inmediatamente el tratamiento con levofloxacina.

Convulsiones: Levofloxacina debe ser administrada con precaución en pacientes con predisposición a crisis convulsivas o con trastornos del SNC que pudieran bajar el umbral convulsivo (como arterioesclerosis cerebral severa, epilepsia), o en presencia de otros factores de riesgo de convulsiones (iatrogénicos, disfunción renal).

Hepatotoxicidad: En estudios de post comercialización se han reportado casos de hepatotoxicidad severa (como hepatitis aguda). Estos eventos pueden aparecer dentro de los 14 días de iniciado el tratamiento (aunque la mayoría ha aparecido a los 6 días). Los casos más severos no fueron asociados con hipersensibilidad. Los casos fatales predominaron en pacientes ≥ 65 años.

ORIGINAL

Ante el desarrollo de cualquier signo de hepatitis, suspender inmediatamente el tratamiento con levofloxacin.

Fotosensibilización/fototoxicidad: Se han observado reacciones de fotosensibilidad y/o fototoxicidad moderada a severa (como ardor, eritema, exudación, vesículas, ampollas, edema) en pacientes expuestos a la luz solar directa durante el tratamiento con levofloxacin, incidencia (<0,1%). Los pacientes deberán evitar la excesiva exposición solar, así como las lámparas de radiación UV.

Ante los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa, discontinuar inmediatamente el tratamiento con levofloxacin.

Deficiencia de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa: Los pacientes con defectos activos o latentes de la actividad de la glucosa-6 fosfatodeshidrogenasa pueden padecer reacciones hemolíticas cuando se los trata con antibióticos quinolónicos.

Efectos sobre la glucemia: Se han reportado alteraciones de la glucemia, incluyendo hiper e hipoglucemia sintomática, asociadas al tratamiento con quinolonas, usualmente en pacientes diabéticos tratados concomitantemente con hipoglucemiantes orales o insulina (véase Interacciones medicamentosas). Se recomienda un estricto monitoreo de la glucemia. En caso de presentarse hipoglucemia se suspenderá inmediatamente el tratamiento con levofloxacin y se instituirá una terapéutica apropiada.

Prolongación del intervalo QT: El tratamiento con quinolonas, incluyendo levofloxacin, ha sido asociado con prolongación del intervalo QT y raramente con el desarrollo de arritmias. Debe evitarse la administración de levofloxacin en pacientes con prolongación del intervalo QT, en pacientes con hipokalemia no corregida y en aquellos recibiendo antiarrítmicos de clase IA (quinidina, procainamida) o clase III (amiodarona, sotalol).

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

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática: administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de base, ya que se ha asociado el uso de levofloxacin con el desarrollo de hepatitis, ictericia, falla o necrosis hepática.

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

ORIGINAL

Montpelier
1108

Embarazo: Estudios experimentales demuestran que las fluorquinolonas aumentan el riesgo de daño de cartílago de crecimiento. Aunque no existen estudios bien controlados en mujeres embarazadas, no se recomienda el uso de levofloxacin durante el embarazo (véase CONTRAINDICACIONES).

Lactancia: La levofloxacin no ha sido medida en la leche humana. En base a los datos de ofloxacin, puede esperarse que la levofloxacin sea excretada en la leche. Considerando la gravedad de los potenciales efectos adversos para el lactante, se deberá optar por discontinuar la lactancia o el tratamiento con levofloxacin teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Pacientes pediátricos: Véase CONTRAINDICACIONES.

Pacientes de edad avanzada: Se recomienda precaución cuando se usa levofloxacin en combinación con drogas que pueden prolongar el intervalo QT. Los pacientes ancianos son más susceptibles a este efecto.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

- **Antiácidos, sucralfato, cationes metálicos, multivitaminas:** La administración concomitante de levofloxacin oral con antiácidos conteniendo magnesio, aluminio o sucralfato, con iones metálicos divalentes o trivalentes como el hierro, y con preparaciones multivitamínicas con zinc, por efectos de quelación, pueden interferir con la absorción de levofloxacin, resultando en niveles sistémicos considerablemente menores a los deseados. Se recomienda administrar estos agentes dos horas antes o dos horas después de la toma de levofloxacin.
- **Teofilina:** Levofloxacin no tendría efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de teofilina. Del mismo modo, no se observó efecto aparente de teofilina sobre la absorción o disposición de levofloxacin. Sin embargo, dado que la administración concomitante de teofilina con otras quinolonas ha producido una prolongación de la vida media y niveles séricos elevados de teofilina, y en consecuencia un mayor riesgo de efectos adversos asociados a teofilina (incluyendo convulsiones), se recomienda un cuidadoso monitoreo de los niveles de teofilina, y el ajuste de la dosis de levofloxacin si fuera necesario.
- **Warfarina:** En un estudio clínico en voluntarios sanos, no se observaron efectos significativos de levofloxacin sobre la concentración pico plasmático, el AUC y otros parámetros de disposición para R- y S-warfarina. Del mismo modo no se observó efecto aparente de warfarina sobre la absorción y disposición de levofloxacin. Durante la experiencia postcomercialización ha habido reportes de que levofloxacin incrementa los efectos de warfarina.

ORIGINAL

109

Las elevaciones en el tiempo de protrombina se han asociado con episodios de sangrado. Deberán controlarse estrictamente los parámetros de anticoagulación (TP, RIN, ensayos de anticoagulación) cuando se administran concomitantemente levofloxacina y warfarina. Así mismo deberá controlarse a los pacientes en busca de evidencias de sangrado.

- **Ciclosporina:** Si bien se observaron niveles elevados de ciclosporina cuando se administró conjuntamente con otras quinolonas, levofloxacina no parece alterar la absorción o disposición de ciclosporina. Los efectos de ciclosporina sobre los parámetros cinéticos de levofloxacina son leves y carecen de relevancia clínica. No se requiere ajuste de la dosis cuando levofloxacina y ciclosporina se administran concomitantemente.
- **Digoxina:** No se encontraron interacciones farmacocinéticas entre digoxina y levofloxacina cuando ambas drogas se administraron concomitantemente.
- **Probenecid y Cimetidina:** En estudios en voluntarios sanos, el AUC y la t1/2 de levofloxacina se incrementaron un 27% - 38% y 30% respectivamente, por efecto de probenecid o cimetidina, mientras que el clearance renal de levofloxacina disminuyó un 21-35% durante el tratamiento concomitante.

Si bien estas diferencias cinéticas fueron estadísticamente significativas, no justifican un ajuste en la dosis de levofloxacina, cuando es coadministrada con cimetidina o probenecid.

- **Antiinflamatorios no esteroideos:** La administración concomitante de una quinolona, inclusive levofloxacina, y un AINE puede incrementar el riesgo de estimulación del SNC y disminuir el umbral de crisis convulsivas.
- **Agentes antidiabéticos.** Se han reportado alteraciones en los niveles de glucosa sanguínea, incluyendo hiperglucemia e hipoglucemia en pacientes tratados concomitantemente con quinolonas y un agente antidiabético. Por lo tanto se recomienda realizar un cuidadoso monitoreo de la glucemia cuando estas drogas son coadministradas.
- **Alteraciones de las pruebas de laboratorio:** Levofloxacina puede producir resultados falsos positivos en los estudios de opiáceos en orina, determinados con kits comerciales de inmunoensayos.

REACCIONES ADVERSAS:

La incidencia de reacciones adversas relacionadas con levofloxacina durante ensayos clínicos de fase III realizados en USA fue del 6,7%. El 4,3% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a efectos adversos. La incidencia, distribución y tipo de evento adverso fue similar en pacientes recibiendo 250 mg, 500 mg ó 750 mg de levofloxacina.

Las reacciones adversas ocurridas con una incidencia \geq 1% fueron:

- Gastrointestinales: náuseas, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, vómitos, flatulencia, constipación.
- Neurológicos / Psiquiátricos: insomnio, mareos.
- Reacciones de hipersensibilidad / reacciones cutáneo-mucosas: vaginitis, rash, prurito, moniliasis.
- Otras: cefaleas, edema, dolor de pecho, disnea.

Las reacciones adversas ocurridas con una incidencia < 1% fueron:

- Gastrointestinales: colitis pseudomembranosa, hiperglucemia, hiperkalemia, hipoglucemia, gastritis, estomatitis, pancreatitis, esofagitis, glositis, alteraciones de las enzimas hepáticas.
- Neurológicos / Psiquiátricos: agitación, somnolencia, temblores, disgeusia, ansiedad, confusión, depresión, pesadillas, convulsiones, parestesia, alucinaciones, trastornos del sueño, anorexia, hipertonia, hiperquinesia, síncope, vértigo, alteraciones en la marcha, parestesias.
- Hematológicas: anemia, trombocitopenia, granulocitopenia.
- Musculoesqueléticos: artralgias, mialgias, y trastornos tendinosos (véase ADVERTENCIAS).
- Reñales: alteración de la función renal, falla renal aguda.
- Otras: reacciones alérgicas, urticaria, epistaxis, taquicardia, palpitations, arritmias ventriculares, flebitis, moniliasis genital.

Reacciones adversas post-comercialización:

Hematológicas: pancitopenia, anemia aplásica, leucopenia, anemia hemolítica.

Inmunológicas: reacciones e hipersensibilidad, ocasionalmente fatales (incluyendo reacciones anafilácticas, shock anafiláctico, edema angioneurótico, enfermedad del suero).

Psiquiátricas: psicosis, paranoia, intentos de suicidio, ideación suicida.

Neurológicas: exacerbaciones de miastenia gravis, anosmia, parosmia, ageusia, disgeusia, neuropatía periférica (en ocasiones irreversibles), encefalopatía, alteraciones en el electroencefalograma, disfonía, hipertensión intracraneal.

Sensoriales: uveítis, alteraciones visuales (diplopía), ametropía, visión borrosa, escotoma, hipoacusia, tinnitus.

Cardíacas: prolongación del intervalo QT, taquicardia.

Hepáticas: falla hepática, ictericia, hepatitis.

Dermatológicas: síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, reacciones de fotosensibilidad/fototoxicidad, vasculitis leucocitoclastica.

Musculoesqueléticas: rabdomiolisis, ruptura de tendón, daño e incluso desgarro muscular.

ORIGINAL

Renales: nefritis intersticial.

Otras: vasodilatación, neumonitis alérgica, pirexia, falla multiorgánica.

SOBREDOSIFICACIÓN

De acuerdo a la experiencia en animales los síntomas esperables asociados a la sobredosis con levofloxacina son vinculados al SNC: confusión, mareos, deterioro de la conciencia y crisis convulsivas. Asimismo, pueden presentarse reacciones gastrointestinales tales como náuseas y erosión de la mucosa. Se observó prolongación del intervalo QT en estudios clínicos con dosis supra-terapéuticas.

Ante la eventualidad de una sobredosis aguda considerar la realización de lavado gástrico. Controlar cuidadosamente al paciente (monitoreo electrocardiográfico), mantener la hidratación y suministrar tratamiento sintomático. La levofloxacina no es eficientemente removida por 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 Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

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

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

PRESENTACIÓN

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente. Variación admitida entre 15°C y 30°C.

Proteger de la luz. No retirar del envase hasta el momento de su uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

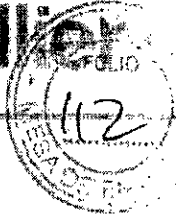
Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta.

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica:

ORIGINAL



Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 53.987

Fecha de última revisión:/.../....

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARACYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-44709196-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 11 de Septiembre de 2018

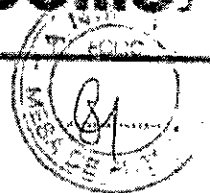
Referencia: 14510-17-4 prospecto bactifren

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.11 14:41:37 -03'00'

Luciana Roperti
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.09.11 14:41:38 -03'00'



ORIGINAL

**PROYECTO DE
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

BACTIFREN® 500

BACTIFREN® 750

LEVOFLOXACINA

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar **BACTIFREN®**
Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.

**"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual.
No lo recomiende a otras personas"**

COMPOSICIÓN

BACTIFREN® 500: Cada comprimido recubierto ranurado contiene: Levofloxacina hemihidrato (equiv. a 500 mg de levofloxacina anhidra) 512,46 mg.

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

BACTIFREN® 750: Cada comprimido recubierto ranurado contiene: Levofloxacina hemihidrato (equiv. a 500 mg de levofloxacina anhidra) 768,68 mg.

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

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

BACTIFREN® contiene una sustancia llamada levofloxacina, la cual pertenece a un grupo de medicamentos llamados antibióticos. Levofloxacina es un antibiótico del grupo de las fluorquinolonas, de amplio espectro.

BACTIFREN® está indicado en adultos, mayores de 18 años, para el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos sensibles a levofloxacina causantes de:

- Neumonía nosocomial
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infecciones complicadas y no complicadas de la piel y partes blandas (abscesos, celulitis, forúnculos, impétigo, pioderma, heridas infectadas)

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

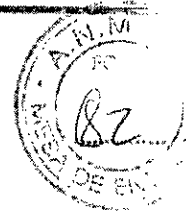
M. GUADALUPE ARRÍCYC MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-44709051-APN-DEPM#ANMAT
QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

página 1 de 6

ROGANA LAURA KELMAN
APROBADA

ORIGINAL



- Prostatitis crónica bacteriana
- Infecciones complicadas del tracto urinario
- Pielonefritis aguda
- Peste
- Ántrax inhalatorio (post-exposición)

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

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

2.- ANTES DE TOMAR BACTIFREN®

No tome BACTIFREN® si usted:

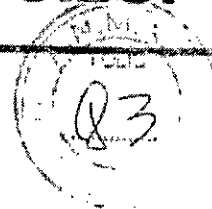
- Es alérgico (hipersensible) a levofloxacina u otros fluorquinolónicos, o a cualquiera de los demás componentes del producto.
- Padece de epilepsia.
- Tiene antecedentes de problemas de tendón debido a fluorquinolonas (como tendinitis, ruptura de tendón a nivel del hombro, de la mano, o tendón de Aquiles).
- Está embarazada o amamantando.

No debe ser administrado en menores de 18 años.

Tenga especial cuidado con BACTIFREN® e infórmele a su medico si:

- Presenta sensación de hormigueo, angioedema (hinchazón de la cara, ojos, labios o lengua, o dificultad para respirar), falta de aire, urticaria (erupción en la piel), picazón u otras reacciones cutáneas serias.
- Presenta temblor, intranquilidad, ansiedad, confusión, alucinaciones, paranoia, trastornos del ánimo, depresión, pesadillas, insomnio, ideas suicidas.
- Padece miastenia gravis.
- Presenta signos de neuropatía periférica como dolor, ardor, adormecimiento y/o debilidad, o sensaciones de dolor al menor contacto, temperatura o alteraciones de la sensibilidad.
- Ha estado bajo tratamiento con corticoides o ha recibido un trasplante de riñón, pulmón o corazón, especialmente si es mayor de 60 años.
- Presenta fiebre, rash o reacciones dermatológicas severas, vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos), artralgia (dolor en las articulaciones), mialgia (dolor

ORIGINAL



muscular), neumonitis alérgica, ictericia (coloración amarillenta de la piel y/o mucosas).

- Presenta problemas de riñón.
- Presenta problemas de hígado (como hepatitis).
- Tiene antecedentes o predisposición a crisis convulsivas u otros trastornos del sistema nervioso central.
- Ha padecido anteriormente o presenta reacciones de fotosensibilidad / fototoxicidad (enrojecimiento o formación de ampollas en la piel debido a exposición solar).
- Padece de diabetes.
- Se encuentra bajo tratamiento con antiarrítmicos (como quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol).

Toma o uso de otros medicamentos.

Debe informarle a su médico si está tomando otros medicamentos, incluyendo todos aquellos de venta libre, antiácidos (que contienen magnesio o aluminio), sucralfato, cationes metálicos (como hierro), multivitamínicos (que contienen zinc) o suplementos dietarios. En especial infórmele si está bajo tratamiento con ciertos medicamentos que contengan: warfarina, agentes antidiabéticos (como insulina, metformina, gliburida), antiinflamatorios no esteroideos (como ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, indometacina), teofilina.

Niños y adolescentes

El uso de levofloxacin está contraindicado.

Embarazo y lactancia

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

Lactancia: Debe informarle a su médico si está amamantando. El uso de levofloxacin está contraindicado.

Pacientes con problemas de riñón

Es posible que su médico modifique la dosis en caso de insuficiencia renal (del riñón).

Pacientes con problemas del hígado

No es necesario modificar la dosis en la insuficiencia hepática (del hígado).

ORIGINAL



Pacientes de edad avanzada

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

Conducción y uso de máquinas

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

3.- ¿CÓMO TOMAR BACTIFREN®?

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

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

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

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

Toma de BACTIFREN® con los alimentos y bebidas

Pueden ingerirse con o fuera de las comidas.

Si usa más BACTIFREN® del que debiera

Si toma más de la cantidad indicada de BACTIFREN®, consulte a su médico.

Si olvidó usar BACTIFREN®

Si usted olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde, a menos que sea casi la hora de su siguiente dosis. En tal caso, no ingiera más que una dosis.

4.- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, BACTIFREN® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos que se han reportado con mayor frecuencia con levofloxacin incluyen: náuseas, diarrea, dolor abdominal, dispepsia (sensación de malestar en la parte superior del abdomen o el vientre que sucede durante o después de comer), vómitos, constipación, insomnio, mareo, vaginitis (inflamación de la vagina), rash, prurito (picazón que se siente en una parte, o en todo del cuerpo), moniliasis (infección causada por un hongo llamado *Candida Albicans*), cefalea (dolor de cabeza intenso y persistente acompañado de sensación de pesadez), edema, dolor de pecho, falta de aire.

ORIGINAL

Comuníquese inmediatamente con su médico si tiene alguno de estos síntomas o si los efectos adversos que sufre son graves o si aprecia otro efecto adverso no mencionado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

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

O concurrir al Hospital más cercano.

5.- CONSERVACIÓN DE BACTIFREN®

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente.

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

No retirar del envase hasta el momento de su uso.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

6.- PRESENTACIÓN

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

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

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

**"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".**



ORIGINAL

Certificado N°: 53.987

Fecha de última revisión:/.../....

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

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

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

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE  MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTEPELLIER S. A.


ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-44709051-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 11 de Septiembre de 2018

Referencia: 14510-17-4 inf paciente bactifren.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.11 14:41:17 -03'00'

Luciana Roperti
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.09.11 14 41:18 -03'00'