	FICHA TÉCNICA VANCOMICINA CÁPSULAS	CÓDIGO	SVMA01/02-TDS
		VERSIÓN	1
		PÁGINA	1 de 8

NOMBRE COMERCIAL	VANEOTIK® 125 mg CÁPSULAS VANEOTIK® 250 mg CÁPSULAS

1. GENERALIDADES

PRINCIPIO ACTIVO	Vancomicina.		VIDA ÚTIL	18 meses	
FORMA FARMACÉUTICA	Cápsula dura	CONCENTRACIÓN Y COMPOSICIÓN	Cada cápsula de **VANEOTIK® 125 mg** contiene: Vancomicina Clorhidrato..... (equivalente a 125 mg de Vancomicina). Excipientes..... c.s.p. Cada cápsula de **VANEOTIK® 250 mg** contiene: Vancomicina Clorhidrato..... (equivalente a 250 mg de Vancomicina). Excipientes..... c.s.p.		
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Oral	LÍNEA DE TRATAMIENTO	Antiinfeccioso	CÓDIGO ATC	J01XA01

LISTA DE EXCIPIENTES	Polietilenglicol 6000 Cápsula dura de gelatina (gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro).
INCOMPATIBILIDADES	Ninguna conocida.
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Conservar a una temperatura inferior a 30 °C, en su empaque original.

TIPO DE PRODUCTO		PRODUCTO ESTÉRIL	PRODUCTO IMPORTADO	ORIGEN	
Medicamento Control Especial	☐	Si ☐	Si √	Biológico	☐
Medicamento Vital No Disponible	☐	No √	No ☐	Químico	√

2. PRESENTACIÓN COMERCIAL

PRESENTACIÓN COMERCIAL	- Plegadiza con 3 blísteres x 10 cápsulas de color gris y azul Ø= (125 mg). - Plegadiza con 3 blísteres x 10 cápsulas de color azul y lavanda c/u (250 mg).		CONTIENE INSERTO	Si No	√ ☐
MATERIAL DE ENVASE	Blíster en PVC/PE/ACLAR® y lámina de aluminio.				
MATERIAL DE EMPAQUE	Maule calibre 16	DIMENSIONES (Largo x ancho x alto)	88 x 30 x 62 mm (125 mg) 100 x 33 x 70 mm (250 mg)		
MATERIAL DE EMBALAJE	Cartón corrugado				
CÓDIGO DE BARRAS DEL PRODUCTO	7709633148003 (125 mg) 7709375983941 (250 mg)	IUM	1V1018771000 100 (125 mg) 1V1018781000 100 (250 mg)		

Elaboró:	Revisó:	Aprobó:
Director Técnico 06/09/2021	Director Médico 10/09/2021	Director Médico 10/09/2021

3. REGISTRO SANITARIO

No. REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2019M-0019400 (125 mg) INVIMA 2019M-0019371 (250 mg)	MODALIDAD Fabricar y Vender Importar y Vender Importar, Semielaborar y Vender Importar, Envasar y Vender Semielaborar y Vender	☐ ☐ ☐ ☐ ☐
FECHA VIGENCIA DEL REGISTRO	21/11/2024 (125 mg) 07/11/2024 (250 mg)		
IMPORTADOR	HB Human BioScience S.A.S.		
TITULAR	HB Human BioScience S.A.S.	FABRICANTE/ PAÍS	Strides Shasun Limited / India

INDICACIONES	VANEOTIK® está indicado en el tratamiento de enterocolitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* y enterocolitis por *Staphylococcus* meticilino resistente.
POSOLOGÍA Y ADMINISTRACION	**Adultos.** *Clostridium difficile* asociada con diarrea: 125 mg solución oral, 4 veces al día por 10 días. Enterocolitis: 500 mg a 2 g, vía oral/ día, dividido entre 3 a 4 tomas al día. Máxima dosis: 2g./día. Duración de la terapia: 7 a 10 días. En pacientes pediátricos nunca sobrepasar mas de 2 g diarios. **Neonatos.** Inicialmente administrar 15 mg/Kg, seguido de 10 mg/Kg cada 12 horas en neonatos de menos de 1 semana de edad, y 10 mg/Kg cada 8 horas en neonatos de 1 semana a 1 mes de edad.
CONTRAINDICACIONES	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	**Ototoxicidad** Se han notificado casos de ototoxicidad, incluyendo daños en la rama auditiva del octavo nervio craneal y sordera permanente, vértigo, mareos y tinnitus. En la mayoría de los casos se trataba de pacientes con insuficiencia renal, pacientes que recibían una dosis elevada o un tratamiento intravenoso prolongado, pacientes con pérdida de audición preexistente o aquellos que recibían otros fármacos ototóxicos de forma concomitante. La ototoxicidad se ha asociado potencialmente con concentraciones de vancomicina en suero o en sangre de 80-100 mcg/mL, pero ha ocurrido con concentraciones tan bajas como 25 mcg/mL. La ototoxicidad puede ser transitoria o permanente; la sordera puede progresar a pesar del cese de la terapia. No se recomienda en pacientes con pérdida auditiva previa; si se considera necesario su uso en estos pacientes, reducir la dosis. Las pruebas de la función auditiva pueden minimizar el riesgo de ototoxicidad durante el tratamiento con vancomicina. Además, se recomiendan determinaciones regulares de las concentraciones de vancomicina en suero o en sangre en pacientes con función renal límite y en aquellos >60 años de edad.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	Si se produce tinnitus, suspender la vancomicina. **Nefrotoxicidad** Se ha notificado nefrotoxicidad, incluyendo aumento de las concentraciones de BUN o creatinina sérica, presencia de cilindros hialinos y granulares y albúmina en la orina, uremia fatal y nefritis intersticial aguda. Se ha notificado con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia renal, en pacientes que reciben dosis elevadas o un tratamiento intravenoso prolongado, o en aquellos que reciben otros fármacos nefrotóxicos de forma concomitante. La nefrotoxicidad se asocia generalmente con concentraciones de vancomicina en suero o en sangre de 80-100 mcg/mL, pero ha ocurrido con concentraciones tan bajas como 25 mcg/mL. Utilizar con precaución en pacientes con función renal alterada. Realizar periódicamente análisis de orina y pruebas de función renal durante el tratamiento. **Efectos hematológicos** Se han notificado raramente neutropenia, eosinofilia y trombocitopenia. La neutropenia puede ocurrir 7 días después del inicio de la terapia o después de una dosis total de >25 g y puede ser rápidamente reversible tras la interrupción del fármaco. Controlar periódicamente los recuentos de leucocitos en los pacientes que reciben un tratamiento prolongado y en los que reciben un tratamiento concomitante con medicamentos que pueden causar neutropenia. **Aumento de la absorción sistémica** Aunque normalmente no se absorbe de forma apreciable en el tracto gastrointestinal, pueden producirse concentraciones séricas de vancomicina clínicamente importantes después de múltiples dosis orales o orales en pacientes con diarrea y colitis activa asociada a C. difficile, especialmente en aquellos con insuficiencia renal. Puede producirse una absorción sistémica clínicamente importante de vancomicina en algunos pacientes que reciben vancomicina oral y que tienen trastornos inflamatorios de la mucosa intestinal. Esto puede aumentar el riesgo de reacciones adversas, particularmente en aquellos con insuficiencia renal. Considerar la posibilidad de controlar las concentraciones séricas de vancomicina en pacientes con perfil de función renal y/o colitis. **Selección y uso de antiinfecciosos** Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los fármacos y mantener la eficacia de la vancomicina y otros antibacterianos, utilizar solo para el tratamiento o la prevención de infecciones que se haya comprobado o se sospeche fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. **Enterococos y estafilococos resistentes a la Vancomicina** Se han notificado enterococos resistentes a la vancomicina con una frecuencia cada vez mayor y existe la preocupación de que aumente la posibilidad de que aparezcan cepas resistentes a la vancomicina de otras bacterias grampositivas (por ejemplo, S. aureus).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	Dado que el uso de vancomicina es un factor de riesgo constante de colonización o infección por enterococos resistentes a la vancomicina, se recomienda un uso prudente del fármaco. Se recomienda que la vancomicina se reserve para el tratamiento de infecciones graves causadas por bacterias grampositivas resistentes a los antiinfecciosos β-lactámicos; el tratamiento de infecciones bacterianas grampositivas en pacientes con hipersensibilidad grave a los antiinfecciosos β-lactámicos; la profilaxis en determinados pacientes con alto riesgo de endocarditis bacteriana, tal como recomienda la AHA; el tratamiento de la diarrea asociada a *C. difficile* que es grave o potencialmente mortal o que no responde al metronidazol oral; y para la profilaxis perioperatoria de procedimientos quirúrgicos importantes que implican la implantación de materiales o dispositivos protésicos (p. ej., procedimientos cardíacos y vasculares y reemplazo total de cadera) en instituciones con una alta tasa de *S. aureus* resistente a la oxacilina (resistente a la meticilina) o *S. epidermidis*. Se desaconseja el uso de la vancomicina en todas las demás situaciones, incluido el tratamiento de la colitis asociada a *C. difficile* cuando el metronidazol sería eficaz; el tratamiento empírico de rutina para los pacientes neutropénicos febriles; la descontaminación selectiva del tracto gastrointestinal; la erradicación de la colonización por SARM; la profilaxis de rutina en pacientes sometidos a cirugía; la profilaxis de rutina en pacientes sometidos a DPCA o hemodiálisis; la profilaxis sistémica o local (p. ej., profilaxis sistémica o local (por ejemplo, bloqueo de antibióticos) para la infección o colonización de catéteres intravasculares centrales o peritoneales permanentes; profilaxis de rutina en neonatos de muy bajo peso; uso para la aplicación o irrigación tópica; uso para el tratamiento de infecciones causadas por organismos grampositivos susceptibles a los antiinfecciosos β-lactámicos, y en respuesta a un único cultivo de sangre positivo para estafilococos coagulasa-negativos si otros cultivos de sangre extraídos en el mismo período de tiempo son negativos (es decir, es probable la contaminación del hemocultivo con flora cutánea). *Advertencia sobre excipiente:* VANCOTIAS contiene etanol(alcohol), por lo que puede producir ardor.
4. DATOS CLÍNICOS	
INTERACCIONES	Se debe vigilar de cerca a los pacientes que reciben de manera concomitante o secuencial otros medicamentos ototóxicos o nefrotóxicos, como anfotericina B, aminoglucósidos, bacitracina, polimixina B, colistina, estreptomicina, cisplatino.
REACCIONES ADVERSAS	Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se definen mediante la convención MedDRA de frecuencias y la base de datos de clasificación de órganos del sistema. Muy frecuentes (≥ 1/10); Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100); Raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000); Muy raras (<1/10.000), no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

REACCIONES ADVERSAS

Clasificación de órganos del Sistema	
Frecuencia	**Reacción adversa**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Neutropenia reversible*, agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas*
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Pérdida transitoria o permanente de la audición*
Raras	Vértigo, tinnitus*, mareo
Trastornos cardiacos	
Muy raras	Paro cardiaco
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Disminución de la presión arterial
Rara	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea, estridor
Trastornos gastrointestinales	
Raras	Náusea
Muy raras	Enterocolitis pseudomembranosa
No conocida	Vómito, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuente	Enrojecimiento de la parte superior del cuerpo ("síndrome del hombre rojo"), exantema e inflamación de la mucosa, prurito, urticaria
Muy raras	Dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET), dermatosis vesicular lineal IgA*

REACCIONES ADVERSAS

No conocida	Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)
Trastornos renales y urinarios	
Frecuente	Insuficiencia renal, manifestada inicialmente por el incremento de creatinina y urea séricas.
Rara	Nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda.
No conocida	Necrosis tubular aguda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:	
Frecuente	Fiebre por medicamentos, escalofríos, Dolor y espasmo muscular en el pecho y los músculos de la espalda
Rara	Fiebre inducida por fármacos, escalofríos, dolor y espasmo muscular de los músculos del pecho y la espalda.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

La neutropenia reversible generalmente comienza tras una semana o más del inicio de la terapia intravenosa o después de una dosis total de al menos 25 g.

Durante una perfusión rápida o poco tiempo después pueden ocurrir reacciones anafilácticas/anafilactoides que incluyen hipotensión. Las reacciones disminuyen cuando se detiene la administración, generalmente entre 20 minutos y varias horas. La vancomicina intravenosa se debe perfundir lentamente. Al presentarse puede producir necrosis después de una inyección intramuscular.

El tinnitus, posiblemente antes del inicio de la pérdida de audición, se debe considerar como una indicación para [illegible]

La ototoxicidad se ha notificado ocasionalmente en pacientes que recibieron altas dosis, o en aquellos que recibieron tratamiento concomitante con otro medicamento ototóxico como un aminoglucósido, o en aquellos que tenían una reducción preexistente de la función renal o de la audición.

Población pediátrica

El perfil de seguridad es generalmente homogéneo entre los niños y pacientes adultos. La nefrotoxicidad se ha descrito en niños, por lo general, en asociación con otros agentes nefrotóxicos como aminoglucósidos.

USO EN FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

No se ha podido confirmar la seguridad de su aplicación durante el embarazo ni su influencia sobre la fertilidad. No obstante, la vancomicina penetra en la placenta y no se puede excluir el riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad embrionaria o neonatal, por tal motivo solo se debe administrar VANEOTIK® en embarazadas tras una exhaustiva evaluación de riesgos y beneficios.

USO EN FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA	La vancomicina pasa a la leche materna, por lo tanto, se recomienda su administración durante la lactancia solamente cuando otros antibióticos no hayan demostrado ser eficaces, en los lactantes pueden producirse trastornos de la flora intestinal con diarreas, colonia de blastomicetos y posiblemente también una sensibilización. Efectos teratogénicos: Los ensayos realizados en animales no han presentados indicios de efectos teratogénicos.
SOBREDOSIS	En caso de sobredosis se recomienda tratamiento de soporte con especial control de la función renal. La eliminación de vancomicina mediante diálisis es deficiente, así que se sugiere la hemofiltración y hemoperfusión con resinas de polisulfona o carbón activado, lográndose así eliminar hasta un 35% de vancomicina. En el manejo de la sobredosis se debe considerar la posibilidad de acumulación del fármaco, las interacciones entre fármacos o una farmacocinética especial en un paciente determinado.
EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR O MANIPULAR MAQUINARIAS	La capacidad de concentración y reacción del paciente puede verse afectada ante un efecto adverso como el mareo o vértigo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	La vancomicina es un antibiótico glicopeptídico derivado del microorganismo *Amycolatopsis orientalis*, que por vía oral es activa frente a *Clostridium difficile* (cepas implicadas en la colitis pseudomembranosa) y *Staphylococcus aureus*. El efecto bactericida de la vancomicina se logra por inhibición de la biosíntesis de la pared celular, además de alterar la permeabilidad de la membrana celular bacteriana y la síntesis de ARN.
PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS	La vancomicina administrada por vía oral por lo general no se incorpora a la circulación sistémica. Luego de suministrar vancomicina en dosis múltiples para tratar la colitis pseudomembranosa, es poco frecuente que se alcancen concentraciones en suero susceptibles de ser medidas, pero cabe la posibilidad de que se produzcan acumulaciones cuando coinciden trastornos renales. La concentración fecal de vancomicina tras administración oral en sujetos normales es superior a 100 mg/kg en la mayoría de las muestras, cuando se administran dosis de 250 mg cada ocho horas, hasta completar siete días. La concentración sanguínea no resulta detectable y la recuperación por orina es inferior a 0,02%. Con dosis de 2 g al día se encontraron altas concentraciones en heces (> 3.100 mg/kg) y muy bajas concentraciones séricas (< 1 mg/l) en pacientes con función renal normal, que padecían colitis pseudomembranosa.
TOXICIDAD	No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la vancomicina. No se ha observado capacidad mutagénica en las pruebas habituales de laboratorio. Por otro lado, después de una larga experiencia con el uso de la vancomicina en humanos, no se han detectado efectos carcinogénicos ni mutagénicos. Por el mismo motivo, tampoco es probable que la vancomicina afecte a la fertilidad.

6. DESCRIPCIÓN DEL ATC

Grupo anatómico J: antiinfecciosos de uso sistémico
Subgrupo terapéutico J01: antibacterianos de uso sistémico
Subgrupo farmacológico J01X: otros antibacterianos
Subgrupo químico J01XA: antibacterianos glicopéptidos

7. OBSERVACIONES

Bibliografía:
Información oficial emitida por el fabricante, Strides Shasun Limited.
Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios / Centro de Información de Medicamentos CIMA.

Información Para Prescribir
Vancomicina 500 mg

Ítem	Descripción
Nombre del medicamento	Vancomicina 500 mg
Composición	Cada frasco vial contiene Vancomicina Clorhidrato equivalente a Vancomicina 500 mg
Forma farmacéutica	Polvo estéril para reconstituir
Clasificación terapéutica	Código ATC: JO1X A01. Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico, antibacterianos glucopeptídicos.
Vía de administración	I.V. / Infusión I.V.
Datos Clínicos	
Indicaciones[1]	La vancomicina está indicada para el tratamiento de infecciones graves o severas causadas por cepas susceptibles de estafilococos resistentes a la meticilina (beta-lactámico-resistentes). Está indicada para pacientes alérgicos a la penicilina, para pacientes que no pueden recibir o que no han respondido a otras drogas, incluyendo penicilinas o cefalosporinas, y para las infecciones causadas por organismos susceptibles a la vancomicina que son resistentes a otros fármacos antimicrobianos. La vancomicina está indicada para el tratamiento inicial cuando se sospecha de estafilococos resistentes a la meticilina, pero después de disponer de los datos de susceptibilidad, la terapia debe ajustarse en consecuencia. La vancomicina es eficaz en el tratamiento de la endocarditis estafilocócica. Su eficacia se ha documentado en otras infecciones debidas a estafilococos, incluyendo septicemia, infecciones óseas, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones de la piel y de la estructura de la piel. Cuando las infecciones estafilocócicas son localizadas y purulentas, los antibióticos se utilizan como complementos a las medidas quirúrgicas apropiadas. Se ha reportado que la vancomicina es eficaz sola o en combinación con un aminoglucósido para endocarditis causada por Streptococcus viridans o S. bovis. Para la endocarditis causada por enterococos (por ejemplo, E. faecalis), se ha descrito que la vancomicina es eficaz sólo en combinación con un aminoglicósido. Se ha reportado que la vancomicina es eficaz para el tratamiento de la endocarditis difteroide. La vancomicina se ha utilizado con éxito en combinación con rifampicina, un aminoglucósido o ambos en endocarditis de prótesis valvular de inicio temprano causada por S. epidermidis o diphtheroids.
Dosis y Posología[1]	Dosificación y Grupo etario: Pacientes con función renal normal <u>Adultos</u> La dosis intravenosa diaria habitual es de 2 g dividido en 500 mg cada 6 horas o 1 g cada 12 horas. Cada dosis debe administrarse a no más de 10 mg / min o durante un período de al menos 60 minutos, el que sea más largo. Otros factores del paciente, como la edad u obesidad, pueden requerir la modificación de la dosis diaria intravenosa habitual. <u>Pacientes pediátricos</u> La dosis intravenosa habitual de vancomicina es de 10 mg / kg por dosis administrada cada 6 horas. Cada dosis debe administrarse durante un período de al menos 60 minutos. En estos pacientes puede justificarse una vigilancia estrecha de las concentraciones séricas de vancomicina. <u>Neonatos</u> En pacientes pediátricos hasta la edad de 1 mes, la dosis intravenosa diaria total puede ser menor. En recién nacidos, se sugiere una dosis inicial de 15 mg / kg, seguida de 10 mg / kg cada 12 horas para neonatos en la primera semana de vida y después cada 8 horas hasta la edad de 1 mes. Cada dosis debe administrarse durante 60 minutos. En niños prematuros, el aclaramiento de vancomicina disminuye a medida que disminuye la edad postconcepcional. Por lo tanto, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más largos en los bebés prematuros. En estos pacientes se recomienda un control estrecho de las concentraciones séricas de vancomicina.

Pacientes con insuficiencia renal y pacientes ancianos

Se debe ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. En los ancianos, puede ser necesaria una mayor reducción de la dosis que la esperada debido a la disminución de la función renal. La medición de las concentraciones séricas de vancomicina puede ser útil para optimizar la terapia, especialmente en pacientes gravemente enfermos con función renal cambiante. Las concentraciones séricas de vancomicina pueden determinarse mediante el uso de un ensayo microbiológico, radioinmunoensayo, inmunoensayo de polarización de fluorescencia, inmunoensayo de fluorescencia o cromatografía líquida de alta presión. Si el aclaramiento de creatinina se puede medir o estimar con precisión, la dosis para la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal se puede calcular utilizando la siguiente tabla. La dosis de vancomicina al día en mg es aproximadamente 15 veces la tasa de filtración glomerular en ml / min:

Aclaramiento de creatinina mL /min	Dosis de Vancomicina mg /24 h
100	1,545
90	1,39
80	1,235
70	1,08
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

La dosis inicial no debe ser inferior a 15 mg / kg, incluso en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La tabla no es válida para pacientes funcionalmente anéfricos. Para estos pacientes, debe administrarse una dosis inicial de 15 mg / kg de peso corporal para lograr concentraciones séricas terapéuticas rápidas. La dosis necesaria para mantener las concentraciones estables es de 1,9 mg / kg / 24 h. En pacientes con insuficiencia renal marcada, puede ser más conveniente administrar dosis de mantenimiento de 250 a 1000 mg una vez cada varios días en lugar de administrar el fármaco diariamente. En anuria, se ha recomendado una dosis de 1000 mg cada 7 a 10 días.

Cuando se conoce la concentración de creatinina sérica, se puede utilizar la siguiente fórmula (basada en el sexo, peso y edad del paciente) para calcular la depuración de creatinina. Las depuraciones de creatinina calculadas (mL / min) son sólo estimaciones. El aclaramiento de creatinina se debe medir rápidamente.

$$\text{Hombre:} \quad \frac{\text{Peso (kg) x (140 – edad en años)}}{\text{72 x concentración de creatinina sérica}}$$

Mujer: 0.85 x valor de arriba

La creatinina sérica debe representar un estado estable de función renal. De lo contrario, el valor estimado de la depuración de creatinina no es válido. Tal aclaramiento calculado es una sobreestimación de la depuración real en pacientes con condiciones: (1) caracterizada por disminución de la función renal, tal como choque, insuficiencia cardiaca severa u oliguria; (2) en los que no existe una relación normal entre la masa muscular y el peso corporal total, como los pacientes obesos o con enfermedad hepática, edema o ascitis; y (3) acompañado de debilitamiento, malnutrición o inactividad.

	No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la administración de vancomicina por vía intratecal (intralumbar o intraventricular). La infusión intermitente es el método de administración recomendado
Contraindicaciones[1]	La vancomicina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a este antibiótico.
Advertencias y Precauciones[1]	**Precauciones:** El uso prolongado de vancomicina puede resultar en el crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles. La observación cuidadosa del paciente es esencial. Si ocurre superinfección durante el tratamiento, deben tomarse las medidas apropiadas. En raros casos, se han reportado casos de colitis pseudomembranosa debido al desarrollo de C. difficile en pacientes que recibieron vancomicina por vía intravenosa. Las pruebas seriadas de la función auditiva pueden ser útiles para minimizar el riesgo de ototoxicidad. Se ha notificado neutropenia reversible en pacientes que recibieron vancomicina. Los pacientes que se someten a terapia prolongada con vancomicina o aquellos que están recibiendo fármacos concomitantes que pueden causar neutropenia deben tener monitoreo periódico del recuento de leucocitos. La vancomicina es irritante para los tejidos y debe administrarse por vía intravenosa segura. El dolor, la sensibilidad y la necrosis ocurren con una extravasación inadvertida. Puede producirse tromboflebitis, cuya frecuencia y gravedad pueden minimizarse mediante una infusión lenta del fármaco y por rotación de los sitios de acceso venoso. Se ha reportado que la frecuencia de eventos relacionados con la infusión (incluyendo hipotensión, enrojecimiento, eritema, urticaria y prurito) aumenta con la administración concomitante de agentes anestésicos. Los eventos relacionados con la infusión pueden minimizarse mediante la administración de vancomicina como una infusión de 60 minutos antes de la inducción anestésica. La seguridad y la eficacia de la vancomicina administrada por vía intratecal (intralumbar o intraventricular) o por la vía intraperitoneal no se han establecido mediante ensayos adecuados y bien controlados. Reportes han revelado que la administración de vancomicina estéril por vía intraperitoneal durante la diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD) ha dado como resultado un síndrome de peritonitis química. Hasta la fecha, este síndrome ha variado de un dializado nítido solo a un dializado nuboso acompañado de grados variables de dolor abdominal y fiebre. Este síndrome parece ser de corta duración después de la interrupción de la vancomicina intraperitoneal. Prescribir vancomicina en ausencia de una infección bacteriana comprobada o fuertemente sospechada o de una indicación profiláctica es poco probable que proporcione beneficios al paciente y aumenta el riesgo de desarrollar bacterias resistentes a los fármacos. **Advertencias** Reacciones de la infusión: La administración rápida de bolo (por ejemplo, durante varios minutos) puede estar asociada con hipotensión exagerada, incluyendo shock, y, raramente, paro cardiaco. La vancomicina debe administrarse durante un período de no menos de 60 minutos para evitar reacciones relacionadas con la infusión rápida. La interrupción de la infusión suele dar como resultado el cese inmediato de estas reacciones. Nefrotoxicidad: La exposición sistémica a la vancomicina puede resultar en lesión renal aguda (LRA). El riesgo de LRA aumenta a medida que aumenta la exposición sistémica / niveles séricos. Monitorear la función renal en todos los pacientes que reciben vancomicina, especialmente pacientes con insuficiencia renal subyacente, pacientes con comorbilidades que predispongan a la insuficiencia renal y pacientes que reciben terapia concomitante con un fármaco que se sabe que es nefrotóxico. Ototoxicidad

	Se ha producido ototoxicidad en pacientes que recibieron vancomicina. Puede ser transitoria o permanente. Se ha informado sobre todo en pacientes a los que se les ha dado dosis excesivas, que tienen una pérdida auditiva subyacente, o que están recibiendo terapia concomitante con otro agente ototóxico, como un aminoglucósido. La vancomicina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, ya que el riesgo de toxicidad aumenta apreciablemente con concentraciones sanguíneas altas y prolongadas. La dosis de vancomicina debe ajustarse para pacientes con disfunción renal. Diarrea asociada a Clostridium difficile (CDAD) Se ha reportado diarrea asociada a Clostridium difficile (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Vancomycin Injection, USP, y puede variar en severidad de diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y conduce al crecimiento excesivo de C. difficile. El C. difficile produce las toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD. Las cepas productoras de hipertoxina de C. difficile causan 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 después del uso de antibióticos. Es necesario un historial médico cuidadoso, ya que se ha informado que la CDAD se produce durante dos meses después de la administración de agentes antibacterianos. Si se sospecha o se confirma CDAD, puede ser necesario suspender el uso continuo de antibióticos no dirigidos contra C. difficile. El manejo adecuado de fluidos y electrolitos, la suplementación de proteínas, el tratamiento del C. difficile con antibióticos y la evaluación quirúrgica deben establecerse según se indique clínicamente. Vasculitis retiniana oclusiva hemorrágica (HORV) En pacientes que recibieron administración intracameral o intravítrea de vancomicina durante o después de la cirugía de cataratas se produjo vasculitis retiniana oclusiva hemorrágica, incluida la pérdida permanente de la visión. La seguridad y la eficacia de la vancomicina administrada por vía intracameral o intravítrea no se han establecido mediante ensayos adecuados y bien controlados. La vancomicina no está indicada para la profilaxis de la endoftalmitis.
Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción[1]	La administración concomitante de vancomicina y agentes anestésicos se ha asociado con eritema y con descargas similares a la de la histamina* y reacciones anafilactoides. Monitorear la función renal en pacientes que reciben vancomicina y uso concurrente y / o secuencial sistémico o tópico de otros fármacos potencialmente neurotóxicos y / o nefrotóxicos, tales como anfotericina B, aminoglucósidos, bacitracina, polimixina B, colistina, viomicina o cisplatino.
Embarazo, fertilidad y lactancia[2]	Embarazo No hay datos, o estos son limitados, relativos al uso de vancomicina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales en el desarrollo del embrión, feto o período de gestación en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). No obstante, la vancomicina penetra en la placenta y no se puede excluir el riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad embrionaria o neonatal. Por consiguiente, la vancomicina debe administrarse durante el embarazo únicamente en caso de necesidad evidente y después de evaluar minuciosamente los riesgos y beneficios. Lactancia La vancomicina se excreta en la leche materna y, por tanto, se debe administrar durante la lactancia únicamente si otros antibióticos no han sido efectivos. La vancomicina debe administrarse con precaución a las madres en período de lactancia debido a posibles reacciones adversas en el bebé (alteración de la flora intestinal con diarrea, colonización de levaduras y posible sensibilización). Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia tras considerar el beneficio de este medicamento para la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria[3]	La influencia de la vancomicina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante.
Reacciones adversas[1]	Eventos relacionados con la infusión Durante o poco después de la infusión rápida de vancomicina, los pacientes pueden desarrollar reacciones anafilactoides, incluyendo hipotensión, sibilancias, disnea, urticaria o prurito. La infusión rápida también puede causar enrojecimiento de la parte superior del cuerpo ("cuello rojo") o dolor y espasmo muscular en el pecho y la espalda. Estas reacciones suelen desaparecer en 20 minutos, pero pueden persistir durante varias horas. Tales eventos son infrecuentes si la vancomicina se administra por infusión lenta durante 60 minutos. En estudios de voluntarios normales, no ocurrieron eventos relacionados con la infusión cuando se administró vancomicina a una tasa de 10 mg / min o menos. Nefrotoxicidad: La exposición sistémica a vancomicina puede resultar en lesión renal aguda (LRA). El riesgo de LRA aumenta a medida que aumenta la exposición sistémica / niveles séricos. Los factores de riesgo adicionales para la LRA en pacientes que reciben vancomicina incluyen la recepción de fármacos concomitantes conocidos como nefrotóxicos, en pacientes con insuficiencia renal preexistente o con comorbilidades que predisponen a la insuficiencia renal. También se ha reportado nefritis intersticial en pacientes que recibieron vancomicina. Gastrointestinal: La aparición de síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento con antibióticos. Ototoxicidad: Se han reportado unas pocas decenas de casos de pérdida auditiva asociados con vancomicina. La mayoría de estos pacientes tenían disfunción renal o una pérdida auditiva preexistente o estaban recibiendo tratamiento concomitante con un fármaco ototóxico. Se han reportado raramente vértigo, mareos y tinnitus. Hematopoyético: La neutropenia reversible, usualmente comenzando una semana o más después del inicio de la terapia con vancomicina o después de una dosis total de más de 25 g, ha sido reportada para varias docenas de pacientes. La neutropenia parece ser prontamente reversible cuando se suspende la vancomicina. La trombocitopenia raramente ha sido reportada. Aunque no se ha establecido una relación causal, se ha notificado raramente agranulocitosis reversible (granulocitos <500/mm). Flebitis: Se ha reportado inflamación en el lugar de la inyección. Misceláneo: Con poca frecuencia, se ha reportado que los pacientes han tenido anafilaxia, fiebre por medicamentos, náuseas, escalofríos, eosinofilia, erupciones cutáneas incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de StevensJohnson y vasculitis en asociación con la administración de vancomicina. Se ha reportado peritonitis química después de la administración intraperitoneal de vancomicina. Informes Post-mercadeo: Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de la vancomicina. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Exantema medicamentoso con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)
Sobredosis[3]	Se recomienda tratamiento de soporte, con mantenimiento de la filtración glomerular. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no son métodos eficaces para la eliminación adecuada de la vancomicina en sangre. Sí se han observado beneficios limitados de la hemoperfusión con resina Amberlite XAD-4. Se ha notificado un aumento del aclaramiento de la vancomicina con membranas altamente permeables (resina de polisulfona) utilizadas en la hemodiálisis de alto flujo.

Propiedades Farmacológicas	
Propiedades Farmacodinámicas[3]	Mecanismo de acción La vancomicina es un antibiótico glucopéptido tricíclico que inhibe la síntesis de la pared celular en bacterias sensibles mediante una unión de gran afinidad con el extremo D-alanil-D-alanina de las unidades precursoras de la pared celular. El fármaco es bactericida para microorganismos en división. Además, afecta la permeabilidad de la membrana celular bacteriana y la síntesis de ARN. Efectos farmacodinámicos La vancomicina muestra una actividad concentración-independiente, teniendo como principal parámetro predictivo de eficacia el área bajo la curva de concentración (AUC), dividida por la concentración mínima inhibitoria (CMI) del organismo diana. En base a los resultados in vitro, limitados a animales y humanos, una relación de AUC/CMI de mínimo 400 se ha establecido como un objetivo PK/PD para lograr la efectividad clínica con vancomicina. Para alcanzar este objetivo cuando las MICs son ≥1,0 mg/l, la dosificación debe estar en el rango superior y se requieren concentraciones séricas elevadas (15-20 mg/l) (ver sección Posología y forma de administración). Mecanismo de resistencia: La resistencia adquirida a glucopéptidos es muy común en los enterococos y se basa en la adquisición de distintos complejos de genes que modifican la D-alanil-D-alanina objetivo convirtiéndola en D-alanil-D-lactato o D-alanil-D-serina que difícilmente se unen a la vancomicina. En algunos países se ha observado un incremento en los casos de resistencia, particularmente a enterococos; las cepas multirresistentes de Enterococcus faecium son especialmente alarmantes. Los genes del complejo Van se encuentran de forma rara en Staphylococcus aureus, en el que los cambios en la estructura de la pared celular dan como resultado una sensibilidad “intermedia”, que es frecuentemente heterogénea. También se ha notificado la presencia de cepas de Staphylococcus resistentes a la meticilina (MRSA) con sensibilidad reducida a la vancomicina. No se comprende bien la sensibilidad reducida o la resistencia de Staphylococcus a la vancomicina. Se requieren varios elementos genéticos y múltiples mutaciones. No se produce resistencia cruzada entre vancomicina y otras clases de antibióticos. Sí aparece resistencia cruzada con otros antibióticos glucopéptidos, como la teicoplanina. El desarrollo secundario de resistencia durante el tratamiento es raro. Sinergia La combinación de vancomicina con un antibiótico aminoglucósido tiene un efecto sinérgico frente a numerosas cepas de Staphylococcus aureus, estreptococos grupo D no enterococos, enterococos y estreptococos del grupo viridans. La combinación de vancomicina con una cefalosporina tiene un efecto sinérgico frente a algunas cepas de Staphylococcus epidermidis oxacilina-resistentes, y la combinación de vancomicina con rifampicina tiene un efecto sinérgico frente a Staphylococcus epidermidis y un efecto sinérgico parcial frente a algunas cepas de Staphylococcus aureus. Como la vancomicina en combinación con una cefalosporina también puede tener un efecto antagonista frente a algunas cepas de Staphylococcus epidermidis y en combinación con rifampicina frente a algunas cepas de Staphylococcus aureus, es útil realizar pruebas previas de sinergia. Con el fin de aislar e identificar los microorganismos causales y determinar su sensibilidad a la vancomicina, se deben obtener muestras de cultivos bacterianos. Puntos de corte La vancomicina es activa frente a bacterias gram-positivas, tales como estafilococos, estreptococos, enterococos, neumococos, y clostridios. Las bacterias gram-negativas son resistentes. La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas, y es deseable obtener información local sobre resistencia, sobre todo en el tratamiento de infecciones graves. Si es necesario, se debe buscar consejo experto cuando la prevalencia local de la resistencia es tal que la utilidad del agente, al menos en algunos tipos de infecciones, es cuestionable.

<table>
<tr><td></td><td>Esta información sólo proporciona una guía aproximada sobre la probabilidad de que los microorganismos sean sensibles a la vancomicina.

<table>
<tr><td>Especies frecuentemente sensibles</td></tr>
<tr><td>Gram positivas
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus Metacilina-resistente
Staphylococci coagulasa-negativo
Streptococcus spp.
Streptococcus pneumoniae
Enteroccocus spp.
Staphylococcus spp.
Especies anaeróbias
Clostridium spp. except Clostridium innocuum
Eubacterium spp.
Peptostreptococcus spp.</td></tr>
<tr><td>Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema</td></tr>
<tr><td>Enterococcus faecium</td></tr>
<tr><td>Especies inherentemente resistentes</td></tr>
<tr><td>Todas las bacterias Gram negativas
Especies aerobias Gram positivas
Erysipelothrix rhusiopathiae,
Heterofermentative Lactobacillus,
Leuconostoc spp
Pediococcus spp.
Especies Anaerobias
Clostridium innocuum</td></tr>
<tr><td>La aparición de resistencias a la vancomicina difiere de un hospital a otro y, por lo tanto, se debe contactar a un laboratorio microbiológico local para obtener información local pertinente.</td></tr>
<tr><td></td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>Propiedades farmacocinéticas[3]</td><td><u>Absorción</u>
Vancomicina se administra por vía intravenosa para el tratamiento de infecciones sistémicas. En el caso de pacientes con función renal normal, la perfusión intravenosa de dosis múltiples de 1 g de vancomicina (15 mg/kg) durante 60 minutos, produce concentraciones plasmáticas promedio aproximadas de 40-50 mg/l, 19-20 mg/l y 10-11 mg/l, de inmediato, 2 horas y 11 horas después de completar la perfusión, respectivamente. Los niveles plasmáticos obtenidos tras múltiples dosis son similares a los obtenidos tras una dosis única.

<u>Distribución</u>
El volumen de distribución es de unos 60 l/1,73 m2 de superficie corporal. Con concentraciones séricas de vancomicina de 10 mg/l a 100 mg/l, la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 30-55%, medida por ultrafiltración.
La vancomicina se difunde fácilmente a través de la placenta y se distribuye en la sangre del cordón umbilical. En meninges no inflamadas, la vancomicina atraviesa la barrera hematoencefálica sólo en bajo grado.

<u>Metabolismo o Biotransformación</u></td></tr>
</table>

	El medicamento presenta muy poco metabolismo. Después de la administración parenteral, se excreta casi por completo como una sustancia microbiológicamente activa (aprox. 75-90% dentro de las 24 horas) a través de la filtración glomerular de los riñones. Eliminación La vida media de eliminación de la vancomicina es de 4 a 6 horas en pacientes con función renal normal y 2,2-3 horas en niños. El aclaramiento plasmático es de aproximadamente 0,058 l/kg/h y el aclaramiento renal de 0,048 l/kg/h. En las primeras 24 horas, aproximadamente el 80% de la dosis administrada se excreta en la orina a través de la filtración glomerular. La disfunción renal retrasa la excreción de vancomicina. En pacientes anéfricos, la vida media es de 7,5 días. En estos casos, está indicada la monitorización de las concentraciones plasmáticas de vancomicina debido al riesgo de ototoxicidad. La excreción biliar es insignificante (menos de 5% de la dosis). Aunque la vancomicina no se elimina eficientemente por hemodiálisis o diálisis peritoneal, se ha notificado un aumento del aclaramiento de vancomicina con hemoperfusión y hemofiltración. Linealidad/no linealidad La concentración de vancomicina aumenta generalmente de forma proporcional con el incremento de dosis. Las concentraciones en plasma durante la administración de dosis múltiples son similares a las de la administración de una dosis única. ***Características en grupos específicos*** Insuficiencia renal La vancomicina se elimina principalmente mediante filtración glomerular. En pacientes con insuficiencia renal, la vida media de eliminación de la vancomicina se prolonga y el aclaramiento corporal total se reduce. Por lo tanto, la dosis óptima se debe calcular en línea con las recomendaciones de dosificación proporcionadas en la sección 4.2. Posología y forma de administración. Insuficiencia hepática La farmacocinética de la vancomicina no se ve alterada en pacientes con insuficiencia hepática. Mujeres embarazadas En mujeres embarazadas puede ser necesario un aumento significativo de la dosis para alcanzar concentraciones terapéuticas en suero (ver Sección Fertilidad, embarazo y lactancia). Pacientes con sobrepeso La distribución de la vancomicina puede verse alterada en pacientes con sobrepeso, debido al aumento de volumen de distribución, el aclaramiento renal y los posibles cambios en la unión a proteínas plasmáticas. En estas subpoblaciones la concentración de vancomicina en suero fue superior a la esperada en adultos masculinos sanos (ver sección Posología y forma de administración). Población pediátrica La PK de la vancomicina ha demostrado amplia variabilidad e interindividual en recién nacidos prematuros y recién nacidos a término. En los recién nacidos, después de la administración intravenosa, el volumen de distribución varía entre 0,38 y 0,97 l/kg, similar a los valores de adultos, mientras que el aclaramiento varía entre 0,63 y 1,4 ml/kg/min. La vida media varía entre 3,5 y 10 h, y es más larga que en los adultos, lo que refleja que los valores de aclaramiento son inferiores a los habituales en recién nacidos. En los lactantes y niños mayores, el volumen de distribución oscila entre 0,26 a 1,05 l/kg mientras que el aclaramiento varía entre 0,33 a 1,87 ml/kg/min.
Datos Preclínicos de Seguridad$_3$	Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicidad a dosis repetidas. Aunque no se han realizado estudios de larga duración en animales sobre el potencial carcinogénico, los pocos datos existentes sobre los efectos mutagénicos muestran resultados negativos. En estudios

	de teratogenicidad en los que se administró a ratas y conejos dosis similares a las que corresponderían a humanos en función de la superficie corporal (mg/m2), no se observaron efectos teratogénicos directos ni indirectos. No se han realizado estudios en animales sobre los efectos de su uso durante el período perinatal y postnatal, y sobre la fertilidad.
Lista de excipientes	Ninguno
Incompatibilidades[3]	La solución de vancomicina tiene un pH bajo, por lo que puede causar inestabilidad química o física cuando se mezcla con otras sustancias. Debe evitarse mezclarla con soluciones alcalinas. Debe realizarse una inspección visual de cada solución parenteral antes de su uso para comprobar si se ha producido precipitación y decoloración. Este medicamento no puede mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección modo de preparación.
Período de validez	24 meses
Precauciones especiales de conservación	Consérvese en lugar fresco y seco a temperatura inferior a 30°C. Protéjase del calor y la luz.
Modo de preparación	**Reconstitución:** Adicionar 10mL de Agua Estéril para inyección, agitar hasta obtener una solución clara y transparente. El producto reconstituido en Agua es estable por 14 días si se mantiene refrigerado (2°C-8°C). **Dilución:** La solución resultante se puede diluir en 100mL de Cloruro de Sodio 0,9% ó Dextrosa 5%. Las soluciones diluidas son estables por 4 horas a temperatura ambiente de (30°C) y por 4 días en refrigeración (2°C-8°C).
Naturaleza y contenido del envase	Frasco vial, vidrio tipo I
Fecha de revisión de la monografía	21.04.2020
Referencias Bibliográficas	1. INVIMA. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Comisión Revisora. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. Acta # 23. 17 y 21 de agostode 2018. Numeral 3.1.5.5. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/1192837/Acta-No-23-de-2018-SEM.pdf/7369d4d0-3023-1b7c-d6a1-b7781f80927f?t=1559834421104 2. INVIMA. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Comisión Revisora. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. Acta # 18. 23 de septiembre de 2008. Numeral 2.2.5. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/1266681/acta18_2008_medicamentos.pdf/1760cd61-2b0f-d3b4-0ecb-7de063862cd0?t=1561737686522 3. Ficha Técnica. Vancomicina Pfizer 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Fichas técnicas del centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73784/FT_73784.html

Histórico control de cambios Vitalis S.A.C.I.

Fecha	Versión	Tipo de Cambio	Responsable	Descripción
05.05.2020	2	Aprobación	**Luz Adriana Aristizábal, M.D**	Aprobación
05.05.2020	2	Modificación	**Katalina Rodríguez**	Modificación por Auto emitido INVIMA. Acta 23/2018.
22.04.2020	1	Aprobación	**Luz Adriana Aristizábal, M.D**	Aprobación

22.04.2020	1	Creación	**Katalina Rodríguez**	Elaboración IPP de acuerdo con requerimientos agencias regulatorias

Date: 13/1/2023
Hour: 8:9:0

User: menae2

TECHNICAL DATASHEET-PRODUCTS

ID	HOST COUNTRY	BUSINESS UNIT	GROUP	PRODUCT TYPE
25269	COLOMBIA	PHARMACEUTICALS	EUROPA	MEDICAMENTO

PRODUCT NAME:	VANCOSALA 500 mg POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN	**PRODUCT CODE:**	**RJVANC500CO**
LINCENSE NUMBER:	INVIMA 2019M-0018709	**EXPIRATION DATE:**	**01/02/2024**
FILE NUMBER:	20111871	**RESOLUTION DATE:**	**17/01/2019**
TECHNICAL REFERENCE:	N/A	**TRADEMARK**:	VANCOSALA

OWNER:	MANUFACTURER:	MANUFACTURER COUNTRY:
LABORATORIOS BAXTER S.A.	LABORATORIO REIG JOFRE, BARCELONA	ESPAÑA

COMPLEMENT

GENERIC NAME:
VANCOMICINA

ACTIVE INGREDIENT(S)/DRUG SUBSTANCE / COMPOSITION:
Cada vial contiene VANCOMICINA CLORHIDRATO, EQUIVALENTE A VANCOMICINA 500 mg.

DOSAGE FORM:
POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE

INDICATIONS:
CLORHIDRATO DE VANCOMICINA SE UTILIZA PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POTENCIALMENTE LETALES OCASIONADAS POR ORGANISMOS GRAM POSITIVOS SUSCEPTIBLES QUE NO PUEDEN SER TRATADOS CON OTROS FÁRMACOS ANTI MICROBIANOS EFICACES MENOS TÓXICOS, INCLUYENDO PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS: * INFECCIONES ESTAFILOCÓCICAS SEVERAS EN PACIENTES QUE NO PUEDEN RECIBIR O QUE NO HAN RESPONDIDO A PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS, O QUE TIENEN INFECCIONES CON ESTAFILOCOCOS RESISTENTES A OTROS ANTIBIÓTICOS, * ENDOCARDITIS Y COMO PROFILAXIS CONTRA ENDOCARDITIS EN PACIENTES CON RIESGO POR PROCEDIMIENTOS DENTALES O QUIRÚRGICOS, * OTRAS INFECCIONES DEBIDAS A ESTAFILOCOCOS, INCLUYENDO OSTEOMIELITIS, NEUMONÍA, SEPTICEMIA E INFECCIONES DE TEJIDOS BLANDOS. * DEBEN TOMARSE EN CUENTA LOS LINEAMIENTOS OFICIALES SOBRE EL USO ADECUADO DE AGENTES ANTIBACTERIANOS

CONTRAINDICATION:
HIPERSENSIBILIDAD AL PRINCIPIO ACTIVO O CUALQUIERA DE SUS EXCIPIENTES. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: PUEDE ASOCIARSE CON RESPUESTAS SIMILARES A HISTAMINA, Y ERUPCIÓN MACULOPAPULAR O ERITEMATOSA ("SÍNDROME DEL HOMBRE ROJO" O "SÍNDROME DEL CUELLO ROJO") USO A LARGO PLAZO E INSUFICIENCIA RENAL ESTÁ INDICADO EL MONITOREO REGULAR DE LOS NIVELES SANGUÍNEOS DE VANCOMICINA CUANDO SE UTILIZA A LARGO PLAZO, PARTICULARMENTE EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN RENAL O CON ALTERACIONES AUDITIVAS, ASÍ COMO CUANDO SE ADMINISTRA DE MANERA CONCURRENTE CON SUSTANCIAS NEUROTÓXICAS U OTOTÓXICAS, RESPECTIVAMENTE. LAS DOSIS DEBEN TITULARSE EN BASE A LOS NIVELES SÉRICOS. DEBEN MONITOREARSE LOS NIVELES EN SANGRE, Y REALIZARSE DE FORMA REGULAR PRUEBAS DE FUNCIÓN RENAL. A LOS PACIENTES CON FUNCIÓN RENAL LIMÍTROFE Y EN INDIVIDUOS MAYORES DE 60 AÑOS DE EDAD, DEBEN REALIZÁRSELES PRUEBAS SERIALES DE FUNCIÓN AUDITIVA Y DE LOS NIVELES DE VANCOMICINA. USO PROLONGADO Y SUPERINFECCIÓN EL USO PROLONGADO DE VANCOMICINA PUEDE OCASIONAR EL SOBRE CRECIMIENTO DE ORGANISMOS NO SUSCEPTIBLES. ES ESENCIAL OBSERVAR CUIDADOSAMENTE AL PACIENTE. SI OCURRE SUPER INFECCIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO, DEBEN TOMARSE LAS MEDIDAS ADECUADAS. COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA EN CASOS RAROS, HAN EXISTIDO REPORTES DE COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA DEBIDA A C. DIFFICILE, LA CUAL SE DESARROLLA EN PACIENTES QUE RECIBEN VANCOMICINA INTRAVENOSA. HIPERSENSIBILIDAD CRUZADA DEBIDO A QUE SE HAN REPORTADO CASOS DE HIPERSENSIBILIDAD, VANCOMICINA DEBE ADMINISTRARSE CON PRECAUCIÓN EN PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD CONOCIDA A TEICOPLANINA

COMMERCIAL PRESENTATION:
Caja por un vial de vidrio tipo 1 gris 20mm y tapa flip-off de aluminio y polipropileno blanco 20mm que contiene 500 mg de Vancomicina

PRIMARY PACKAGING:
Vial de vidrio tipo I transparente x 10ml, tapón de clorobutilo tipo 1 gris 20mm y tapa flip-off de aluminio y polipropileno blanco 20mm

SECUNDARY PACKAGING:
Caja plegadiza

SHIPPING CARTON:

PACK FACTOR:

SHELF LIFE:
24 MESES A PARTIR DE LA FECHA DE FABRICACION DESPUÉS DE LA RECONSTITUCIÓN: DESDE EL PUNTO DE VISTA MICROBIOLÓGICO, EL PRODUCTO DEBE SER ADMINISTRADO INMEDIATAMENTE

STORAGE CONDITIONS:
ANTES DE RECONSTITUIR MANTENER A MENOS DE 30 °C EN EL ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL. PROTEGER DE LA LUZ. ALMACENAR A TEMPERATURA EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL

SPECIAL HANDLING CONDITIONS:

DRUGS CLASSIFICATION:

MEDICAMENTO ESENCIAL

RISK CLASSIFICATION:
N/A

MOLECULE INNOVATOR
NO

SELL CONDITION
CON FORMULA FACULTATIVA

ATC (Drugs) - GMDN (Device)
J01XA01

REMARKS:

THIS DOCUMENT CONTAINS PROPIETARY INFORMATION - IT MUST NOT BE REPRODUCED OR DISCLOSED TO OTHERS WITHOUT PRIOR WRITTEN APPROVAL.
THE USER IS RESPONSIBLE FOR ENSURING THAT THE APROPIATE VERSION OF THE DOCUMENT IS OBTAINED FOR THE INTENDED USE.

FICHA TECNICA DE PRODUCTO

VFEND 200 mg POLVO PARA INFUSIÓN - Caja por 1 vial de vidrio tipo I flint para tubos, transparente, incoloro, tapón gris de cloro butil isopreno, con 200 mg/vial

INFORMACIÓN GENERAL

Número de Registro:	INVIMA 2019M-0003592-R2	**Concentración:**	200 mg
Activo:	Voriconazol	**Condiciones Venta:**	Venta bajo fórmula médica
Fecha Vencimiento RS:	8/29/2024	**Clasificacion:**	Farmaceutico
Composición:	N.A.		
Importador:	Pfizer S.A.S. - Bogotá, Colombia		
Titular:	Pfizer S.A.S.		
Fabricante:	Pharmacia & Upjohn Company LLC (Vfend IV) - Kalamazoo, Estados Unidos		
Acondicionador:	Operaciones Nacionales de Mercadeo Ltda. / Open Market Ltda. - Bogotá, Colombia		
Forma Farmaceutica:	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	**Via de Administración:**	Intravenosa
Material Envase:	Vial de vidrio tipo I flint para tubos, transparente, incoloro, tapón gris de cloro butil isopreno, con 200 mg/vial	**Vida Util:**	36 meses
		Codigo ATC:	J02AC03
Código CUM:	019943917 - 01		
Condiciones Almacenamiento:	Manténgase a temperatura inferior a 30°C. Reconstituida puede mantenerse hasta 24 horas a temperatura de refrigeración (2°C-8°C).		

FICHA TECNICA DE PRODUCTO

Caja por 1 vial de vidrio tipo I flint para tubos, transparente, incoloro, tapón gris de cloro butil isopreno, con 200 mg/vial

DETALLES DE LA PRESENTACIÓN:

Empaque Unitario

Largo (mm):	30.0
Alto (mm):	73.0
Ancho (mm):	30.0
Peso (gramos):	26.2
Codigo de Barras EAN 13:	7703283401450

Sub - Empaque

Largo (mm):	47.0
Alto (mm):	87.0
Ancho (mm):	43.0
Peso (gramos):	34.0

Corrugado

Largo (mm):	280.0
Alto (mm):	272.0
Ancho (mm):	200.0
Peso (gramos):	2550.0
Codigo de Barras EAN 14:	17703283401457

Otros:

Codigo Pfizer: F000099540



INFORMACIÓN GENERAL	
NOMBRE GENÉRICO	Zidovudina 10 mg / mL solución oral
NOMBRE DE MARCA	No aplica.
COMPOSICIÓN	Cada 100 mL de solución oral contiene Zidovudina 1,0 g (Principio activo). Contiene benzoato de sodio.
FABRICANTE	Farmatech S.A.
TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN SANITARIA	Humax Pharmaceutical S.A.
REGISTRO SANITARIO O LICENCIA SANITARIA No.	INVIMA 2007M-0007425
EXPEDIENTE N°	19974944
CLASIFICACIÓN SANITARIA	Medicamento.
CÓDIGO ATC	J05AF01
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Almacenar temperatura inferior a 30 °C en el envase y empaque aprobado.
TIEMPO DE VIDA ÚTIL EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL	Dos años a partir de la fecha de fabricación.
CONDICIÓN DE VENTA	Con fórmula facultativa.
PESO APROXIMADO DEL PRODUCTO ENVASADO	**Caja plegadiza con un frasco por 200 mL:** 322 g **Caja plegadiza con un frasco por 240 mL:** 342 g
PRESENTACIÓN COMERCIAL	**Caja plegadiza con un frasco plástico PEAD por 200 mL** más tapón en PEBD, con tapa en polipropileno y jeringa dosificadora en polipropileno y PEAD por 10 mL **Caja plegadiza con un frasco plástico PEAD por 240 mL** más tapón en PEBD, con tapa en polipropileno y jeringa dosificadora en polipropileno y PEAD por 10 mL

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD		
PRUEBA	**ESPECIFICACIÓN**	**REFERENCIA**
Descripción	Solución oral translúcida sin presencia de partículas visibles, de color ligeramente amarillo, con olor a frambuesa, con sabor a frambuesa.	Interna
Peso específico	Entre 1,008 y 1,408 a 25 ºC	
pH	Entre 3,0 y 4,0, en una mezcla que contenga un volumen de solución oral equivalente a 150 mg de Zidovudina y 5 mL de cloruro de potasio 0,12 (3:1)	USP Vigente
Identificación	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la preparación muestra corresponde al tiempo de retención de Zidovudina en el cromatograma de la preparación estándar, según se obtiene en la valoración.	
Valoración	No menos que 90,0% y no más que 110,0% de la cantidad rotulada de Zidovudina.	
Impurezas orgánicas	Compuesto relacionado C de Zidovudina (Timina): Máximo 3,0%	
Volumen de entrega	**Frasco de 200 mL:** **Para 10 envases:** El volumen promedio del líquido obtenido a partir de los 10 envases no es menor de 100% del volumen declarado en la etiqueta (200 mL) y el volumen de ningún envase es menor de 95% (190 mL) del volumen declarado en la etiqueta. **Para 30 envases**: El volumen promedio del líquido obtenido a partir de los 30 envases no es menor de 100% del volumen declarado en la etiqueta (200 mL) y el volumen del líquido obtenido de no más de 1 de los 30 envases es menos de 95% (190 mL) pero no menor que 90% (180 mL) del volumen declarado en la etiqueta. **Frasco de 240 mL:** **Para 10 envases:** El volumen promedio del líquido obtenido a partir de los 10 envases no es menor de 100% del volumen declarado en la etiqueta (240 mL) y el volumen de ningún envase	

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD		
PRUEBA	**ESPECIFICACIÓN**	**REFERENCIA**
Volumen de entrega	es menor de 95% (228 mL) del volumen declarado en la etiqueta. **Para 30 envases**: El volumen promedio del líquido obtenido a partir de los 30 envases no es menor de 100% del volumen declarado en la etiqueta (240 mL) y el volumen del líquido obtenido de no más de 1 de los 30 envases es menos de 95% (228 mL) pero no menor que 90% (216 mL) del volumen declarado en la etiqueta.	USP Vigente
Recuento total de microorganismos aerobios	≤ 100 ufc/ mL	USP Vigente
Recuento total combinado de Hongos y Levaduras	≤ 10 ufc/ mL	
Escherichia coli	Ausencia/ mL	
Salmonella sp.	Ausencia/ mL	
Staphylococcus aureus	Ausencia/ mL	
Pseudomonas aeruginosa	Ausencia/ mL	
Complejo *Burkholderia cepacia*.	Ausencia/mL	

HISTORIAL DE CAMBIOS

VERSIÓN	FECHA	CAMBIO EJECUTADO	ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
1	14-07-2017	Documento nuevo	Ruth Bibiana Quirós, Analista de Desarrollo Farmacéutico	Sebastian Henao, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Carol Veloza, Jefe de Desarrollo Farmacéutico
2	17-05-2018	Se eliminan las pruebas microbiológicas: Sthaphylococcus aureus, Pseudomonas, Salmonella.	Ruth Bibiana Quiros, Analista de Desarrollo Farmacéutico	Sebastián Henao, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Carol Veloza, Jefe de Desarrollo Farmacéutico

VERSIÓN	FECHA	CAMBIO EJECUTADO	ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
3	28-08-2020	1. Cambio del logo organizacional alineado al Corporativo 2. Según observación #5 en la auditoría de INVIMA para certificación de BPL 2019, se modifica la referencia en las pruebas microbiológicas, pasa de "Según procedimiento interno POE-CC-010" a "USP Vigente". (Ver control de cambios CC-2019-025). 3. Se adiciona pruebas microbiológicas de ausencia de Salmonella sp, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, y Pseudomonas aeruginosa según monografía vigente USP 4. Se adiciona prueba microbiológica de ausencia de Complejo *Burkholderia cepacia*, según capítulo <60> de la USP 5. Según las normas farmacológicas se corrige el código ATC del principio activo terbinafina clorhidrato en la forma farmacéutica solución oral de C10AA07 a J05AF01.	Beatriz Quiceno, Analista de Desarrollo de Producto	Derly Marcela González, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Ruth Bibiana Quirós, Coordinador de Desarrollo de Producto
4	17-03-2021	1. Se elimina de la información general "**Caja plegadiza con un frasco por 100 mL:** 161 g" en el peso aproximado del producto envasado, según control de cambio CC-2020-049. 2. Se elimina presentación comercial "Caja plegadiza con un frasco plástico PEAD por 100 mL más tapón en PEBD, con tapa en polipropileno y jeringa dosificadora en polipropileno y PEAD por 10 mL" según control de cambios CC-2020-049. 3. Se elimina de volumen de entrega "Frasco de 100 mLPara 10 envases: El volumen promedio del líquido obtenido a partir de los 10 envases no es menor de 100% del volumen declarado en la etiqueta (100 mL) y el volumen de ningún envase es menor de 95% (95 mL) del volumen declarado en la etiqueta. **Para 30 envases**: El volumen promedio del líquido obtenido a partir de los 30 envases no es menor a 100% del volumen declarado en la etiqueta (100 mL) y el volumen del líquido obtenido de no más de 1 de los 30 envases es menos de 95% (95	Edwin Moncada, Analista de Calidad de Desarrollo	Derly Marcela González, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Ruth Bibiana Quirós, Coordinador de Desarrollo de Producto

VERSIÓN	FECHA	CAMBIO EJECUTADO	ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
		mL) pero no menor a 90% (90 mL) del volumen declarado en la etiqueta." Según control de cambios CC-2020-049.			

ELABORÓ		REVISÓ		APROBÓ	
E.Moncada		**DM.González**		**R.Quirós**	
Nombre:	Edwin Moncada	**Nombre:**	Derly Marcela González	**Nombre:**	Ruth Bibiana Quirós
Cargo:	Analista de Calidad de Desarrollo	**Cargo:**	Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	**Cargo:**	Coordinador de Desarrollo de Producto
Fecha:	22-02-2021	**Fecha:**	22-02-2021	**Fecha:**	22-02-2021

GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Av. El Dorado No. 69B-45 Piso 9
Bogotá, D.C., Colombia
Tel: (571) 427 0000
Fax: (571) 427 0002

PRODUCTO

RETROVIR IV PARA INFUSION x 5 VIALES

DATOS GENERALES	
Codigo de Barras (EAN13)	7703363003314
Clasificación	Medicamento
Registro Sanitario No.	INVIMA 2017M-005247-R2
Fecha de vigencia del registro	17/07/2022
Modalidad del registro	IMPORTAR Y VENDER
Condición de venta	VENTA CON FORMULA FACULTATIVA
División	HOSPITALARIA
Línea	VIH-ANTIVIRALES

DATOS DE PRINCIPIO ACTIVO	
Principio Activo	ZIDOVUDINA
Código ATC	J05AF01
Concentración	10mg/mL
Forma Farmacéutica	SOLUCION INYECTABLE
Vía de administración	IV
Producto estéril	Si
Franja	VERDE

DATOS DE LA PRESENTACIÓN COMERCIAL	
Presentación Comercial	CAJA x 5 VIALES
Descipción de la Presentación	CAJA POR 5 FRASCOS VIAL X 20 ML.
Envase	FRASCO VIAL
Empaque	CAJA PLEGADIZA DE CARTÓN
CUM	000019237-02
Empaque Estándar	30

ALMACENAMIENTO	
Condiciones de Almacenamiento	CONSÉRVESE A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C
Producto refrigerado	No
Tiempo de Vida Útil (meses)	36.0

ROLES	
Titular	GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A. CON DOMICILIO EN BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA
Nombre del Fabricante	GLAXO WELLCOME OPERATIONS
País De Origen	GRAN BRETAñA
Importador	GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A. CON DOMICILIO EN BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA

NEXTPHARMA	**FORMATO**	CODIGO	F01-DT-003
		VERSION	O2
	FICHA TECNICA	FECHA DE EMISION	06/nov/19
		FECHA DE REVISON	06/nov/21

INFORMACION GENERAL		
NOMBRE DEL PRODUCTO		**IMMUNOREL 5g (Inmunoglobulina Humana 5 %)**
Tipo de Producto		Medicamento Vital No Disponible
Código de la ficha técnica		FT-068
Registro Sanitario	**Numero**	NA
	Vigencia	Hasta fin de vida util por lote
	Importador	Next Pharma Sourcing S.A.S.
	Fabricante	Reliance Life Science Pvt Ltd
Composición Cuali-Cuantitativa	**Principio Activo**	Inmunoglobulina G (IgG)
	Concentración	50 mg/ml (equivalente a 5g/vial)
Forma Farmaceutica		Solución Inyectable
Presentaciones comerciales		1 Vial por 100 mL
		Terapia de reemplazo Síndromes de inmunodeficiencia primaria como: - Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas; - Inmunodeficiencia común variable; - Inmunodeficiencia combinada grave; - Síndrome de Wiskott Aldrich; - Hipogammaglobulinemia transitoria en niños. Síndromes de inmunodeficiencia secundaria como: - Infecciones bacterianas graves recurrentes en niños con VIH / SIDA; - Citopenia de diferente origen (leucemia aguda y crónica, anemia aplásica, condición después de la terapia citostática). - Formas graves de infecciones bacterianas-tóxicas y virales en adultos y niños (incluidas las complicaciones quirúrgicas acompañadas de bacteriemia y afecciones septicopémicas y en preparación de pacientes quirúrgicos para la cirugía). - Profilaxis y tratamiento de infecciones en bebés prematuros con bajo peso

NEXTPHARMA	**FORMATO**	CODIGO	F01-DT-003
		VERSION	O2
	FICHA TECNICA	FECHA DE EMISION	06/nov/19
		FECHA DE REVISON	06/nov/21

INFORMACION GENERAL	
Indicaciones / uso Terapeutico	- Profilaxis y tratamiento de infecciones en bebés prematuros con bajo peso al nacer. Terapia de inmunomodulación. Púrpura trombocitopénica idiopática - Síndorme de Guillain-Barré; - Síndrome de Kawasaki; - Neuropatía inflamatoria crónica (desmielinizante); miopatía general. - Granulomatosis de Wegener- dermatomiositis - Enfermedades sistémicas del tejido conectivo (artritis reumatoide)
Contraindicaciones y adevertencias	Hipersensibilidad a alguno de los componentes del producto. Hipersensibilidad a inmunoglobulinas homólogas, especialmente en casos muy raros de deficiencia de IgA, cuando el paciente tiene anticuerpos contra IgA. La administración de inmunoglobulina está contraindicada en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves a preparaciones proteicas de sangre humana. Se recomiendan agentes antihistamínicos para pacientes que padecen enfermedades alérgicas o susceptibles a reacciones alérgicas, en la inyección de inmunoglobulina y en los 8 días posteriores. El producto solo debe prescribirse a pacientes con enfermedades sistémicas inmunopatológicas (enfermedades inmunitarias de la sangre, colagenosis, nefrita) después de un consejo médico profesional. Durante un proceso alérgico agudo, el producto solo puede administrarse después de que el alergólogo lo haya concluido basándose en los signos vitales.

NEXTPHARMA	**FORMATO**	CODIGO	F01-DT-003
		VERSION	O2
	FICHA TECNICA	FECHA DE EMISION	06/nov/19
		FECHA DE REVISON	06/nov/21

INFORMACION GENERAL	
Via de Administracion	Intravenosa (I.V.)
Tiempo de Vida Util	3 Años a partir de la fecha de fabricación
Condicion de Venta	Venta bajo fórmula médica
Condiciones de Almacenamiento	Almacenar entre 2°C a 8°C. Protegido de la luz
IUM	1I1030991005100
ATC	J06BA02
Codigo de Barras	8904058100717

HISTORIAL DE CAMBIO	
VERSION	**DESCRIPCION DEL CAMBIO**
O1	Creacion del documento

Elaborado por	**Aprobado por**
Jenny Beltran FIRMA	
CARGO: ASISTENTE TECNICA 25 Agosto 2021	CARGO: DIRECTORA TECNICA 25 Agosto 2021

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMMUNORHO®

Inmunoglobulina Humana Anti-D

https://www.dropbox.com/s/nbfeiqsejaeoxdv/Screenshot%202018-04-12%2011.54.42.png?dl=0

IMMUNORHO®

Inmunoglobulina Humana Anti-D (RHO) Polvo Liofilizado

COMPOSICIÓN

Cada frasco-ampolla de IMMUNORHO® contiene:

Inmunoglobulina humana anti-D (RHO)	300 µg
Glicina	c.s.p.
Cloruro de sodio	c.s.p.

Cada ampolla con solvente para IMMUNORHO® contiene:

Agua estéril para inyectables	2 mL

CATEGORÍA FARMACÉUTICA

Inmunoglobulina Humana Anti D (Rho).

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Profilaxis de la isoinmunización Rh (D) en mujeres Rh (D) negativas

- Embarazo / parto de un niño Rh (D) positivo.
- Aborto o amenaza de aborto, embarazo ectópico o mola hidatídica.
- Hemorragia trans-placentaria (HTP) como consecuencia de una hemorragia preparto (HPP), amniocentesis, toma de muestras de las vellosidades coriónicas, intervenciones ginecológicas, como versión cefálica externa o trauma abdominal.

Tratamiento de personas Rh (D) negativas tras recibir transfusiones incompatibles de sangre u otros productos que contengan eritrocitos Rh (D) positivo.

CONTRAINDICACIONES

IMMUNORHO® está contraindicado en casos de intolerancia a la sangre o derivados de la sangre debido a la hipersensibilidad a inmunoglobulinas homologas y en casos de respuesta alérgica relacionada a cualquiera de sus componentes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

IMMUNORHO® no debe ser administrado intravenosamente (riesgo de shock).

Las inyecciones deben ser intramusculares y se deberá tener cuidado al retroceder el émbolo de la jeringa antes de la inyección para estar seguro que la aguja no está en un vaso sanguíneo.

La aparición de respuestas alérgicas a la inmunoglobulina humana Anti (D) aplicada intramuscularmente tal como está descrita, son raras. En caso de Shock, el tratamiento debe seguir las pautas para la terapia del shock. Intolerancia a las inmunoglobulinas: Es probable que se desarrolle en casos muy raros de deficiencia de IgA, cuando el paciente tiene anticuerpos contra IgA. Los pacientes deben ser observados a lo menos 20 minutos después de la administración. Si se sospecha de alergia o reacciones de tipo anafiláctica, se debe discontinuar de inmediato la inyección.

PRECAUCIONES ESPECIALES

Embarazo y lactancia: IMMUNORHO® puede ser utilizo durante el embarazo. No se sabe de ningún efecto adverso con respecto al curso del embarazo, el feto o recién nacido (categoría A).

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y EL USO DE MÁQUINAS

No hay indicaciones en contra de la capacidad de conducir o utilizar maquinas. Mantener alejado del alcance de los niños.

INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN CON VACUNAS ATENUADAS A VIRUS VIVO.

La administración de inmunoglobulina puede reducir la eficacia de vacunas atenuadas de virus vivo tales como sarampión, rubeola, paperas y varicela. Se recomienda esperar un periodo de a lo menos de 6 semanas y de hasta 3 meses.

INTERFERENCIA CON ENSAYO SEROLÓGICOS

Después de la inyección de inmunoglobulina, el alza transitoria de varios anticuerpos pasivamente transferidos en la sangre del paciente, puede resultar falso positivo en resultados de pruebas serológicas.

Resultados de análisis de la sangre y prueba del anticuerpo, incluyendo el test de Coombs o test antiglobulina, son afectados perceptiblemente por la administración de inmunoglobulina anti-D (Rho).

INCOMPATIBILIDADES

IMMUNORHO® no debe ser mezclado.

POSOLOGÍA

En embarazo parto e intervención ginecológica como profilaxis post-parto se recomiendan dosis estándar óptimas de 1000-1500 U.I. (200-300 µg), sin ensayos previos para infiltración de células HbF (Kleihauer-Betke test).

La inyección se administra a la madre lo más pronto posible y en cualquier caso no después de 72 horas post-parto.

Profilaxis antes del parto y después del parto: Dosis de 1000-1500 U.I. (200 - 300 µg) durante la semana 28 de embarazo. En algunos casos, se justifica iniciar profilaxis antes. Otra dosis de 1000 - 1500 UI (200-300 µg) deberá ser dada en el plazo de 72 horas si el recién nacido es Rh D positivo.

Después de la interrupción del embarazo. Embarazo extrauterino o quiste hidatídico:

a. Antes de la semana 12 de embarazo: 500-750 U.I. (125 a 150 µg) si es posible en el plazo de 72 horas del acontecimiento.

b. Después de las 12 semanas de embarazo: 1250- 1500 U.I. (250 a 300 µg) si es posible en el plazo de 72 horas del acontecimiento.

c. Después de la amniocentesis (punción de la cavidad amniótica a través del abdomen o del cuello uterino) o biopsia del corion: 1250 -1500 U.I. (250 a 300 µg) si es posible en el plazo de 72 del acontecimiento.

Después de una transfusión de sangre Rh(-) incompatible: Administrar 500 U.I. a 1250 U.I. (100 a 250 µg) por 10 mL de transfusión de sangre durante varios días.

MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

IMMUNORHO® sólo puede ser utilizado por vía intramuscular. En caso de que los desórdenes de coagulación donde la inyección intramuscular está contraindicada, la inmunoglobulina humana anti D puede ser administrada subcutáneamente. Luego de la inyección se debe hacer presión manual con una compresa en el sitio de aplicación. Si se requieren grandes dosis totales (> 5 mL), es recomendable administrarlas en dosis pequeñas inyectadas en varios sitios.

1. Saque el contenido del frasco de solvente utilizando una jeringa para inyección.

2. Quite la protección central del tapón de goma del frasco ampolla que contiene el producto liofilizado e inyecte el solvente en el frasco.

3. Agite suavemente el frasco hasta obtener una solución, y retire del frasco ampolla con una jeringa.

4. Cambie la aguja e inyecte.

NOTAS

- La solubilización imperfecta resulta en pérdida de potencia.
- No utilice las soluciones que estén turbias o con depósitos visibles.
- Una vez que el producto liofilizado ha sido reconstituido con el solvente, la solución resultante se debe utilizar inmediatamente.

SOBREDOSIS

No se conocen consecuencias de sobredosis.

REACCIONES INDESEABLES

Efectos indeseables: Se puede producir dolor en el lugar de la inyección, esto se puede prevenir dividiendo las grandes dosis en varios sitios de inyección. Otros efectos que pueden aparecer son: fiebre, reacciones cutáneas y ocasionalmente escalofríos.

Nauseas, vómitos, hipertensión, taquicardia, alergias, reacciones anafilácticas o shock son raras.

Riesgos asociados al uso de productos preparados de sangre humana o plasma: Cuando se administran productos preparados de sangre humana o plasma, las enfermedades infecciosas debido a la transmisión de agentes contagiosos no pueden ser excluidas totalmente. Esto también se aplica a los patógenos de naturaleza hasta ahora desconocida. Para reducir el riesgo de transmisión de agentes infectantes, los donantes y las donaciones deben ser debidamente controlados. Cada unidad de plasma usada para la producción de estos hemoderivados debe ser controlada y dar resultado negativo para HBsAg, VIH1Ab, VIH2Ab, HCVAb y haber sido definido para el nivel ALT.

El pool de plasma también debe ser controlado para la presencia de HCV-RNA usando técnica de amplificación génica, entregando resultado no reactivo.

VIDA ÚTIL

En su envase intacto y si está almacenado correctamente, IMMUNORHOB tiene un período de eficacia de 3 años, desde la fecha de preparación. Precaución: no use el producto después de su fecha de vencimiento impresa en el rótulo.

PRECAUCIONES DE ALMACENAJE

Almacenar IMMUNORHOB a temperatura no mayor a 25°C, proteger de la luz. No congelar.

PRESENTACIONES

IMMUNORHOB_____Polvo liofilizado 300 µg – Frasco ampolla – ampolla de solvente 2 mL


KEDRION
BIOPHARMA

CSL	**FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO** **BERIGLOBINA®**

NOMBRE DEL MEDICAMENTO/CÓDIGO ATC	INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL- J06BA01
FABRICANTE	CSL BEHRING, GMBH EMIL-VON-BEHRING-STRASSE 76, 35041, MARBURG
IMPORTADOR Y DISTRIBUIDOR	CSL Behring Colombia S.A.S.
REGISTRO SANITARIO	BERIGLOBINA ® 2ML: INVIMA 2016M-006235-R3. BERIGLOBINA ® 5ML: INVIMA 2016M-006120-R3.
CUM	BERIGLOBINA® 2ML: 49643. BERIGLOBINA® 5ML: 49642.
ALMACENAMIENTO	Almacenar a Temperaturas entre 2ºC – 8ºC.
VIDA ÚTIL.	30 meses. **Estabilidad una vez abierto el envase:** BERIGLOBINA® está destinado para un solo uso. Dado que la solución no contiene conservantes, una vez abierto, BERIGLOBINA®, debe administrarse lo antes posible.
COMPOSICIÓN/PRINCIPIO ACTIVO	Inmunoglobulina Humana Normal. 160 mg/mL.
GRUPO FARMACOLÓGICO	Sueros Inmunes e Inmunoglobulinas. Inmunoglobulinas Humanas Normales. código ATC: J06BA01.
FORMA FARMACÉUTICA	Solución para inyección subcutánea. 1 ml contiene: 160 mg de proteína plasmática humana, de la cual al menos un 96% es IgG.
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Administración Subcutánea.
PRESENTACIÓN COMERCIAL	BERIGLOBINA ® 2ML Jeringa prellenada de vidrio tipo I por 2 ml. BERIGLOBINA ® 5ML Jeringa prellenada de vidrio tipo I por 5 ml.
INDICACIONES	Inmunoterapia No Específica. BERIGLOBINA ® se utiliza en las siguientes indicaciones (administrada por vía subcutánea (IgSC)): • Terapia de sustitución en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en síndromes de inmunodeficiencia (primaria) congénita con deterioro en la producción de anticuerpos, por ejemplo: –Deficiencia de anticuerpos (hipogammaglobulinemia) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC), en quienes la profilaxis con antibióticos ha fracasado o está contraindicada. –Deficiencia de anticuerpos (hipogammaglobulinemia) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple (MM). –Deficiencia de anticuerpos (hipogammaglobulinemia) en pacientes antes y después de trasplante alogénico de células tronco hematopoyéticas (HSCT).

	BERIGLOBINA ® se usa para las siguientes indicaciones (administrada por vía intramuscular (IgIM)): • Profilaxis de la hepatitis A en adultos y niños y adolescentes (0-18 años) – Profilaxis pre-exposición, preferentemente en combinación con vacunación, en individuos no vacunados que viajen en menos de 2 semanas a zonas con riesgo de hepatitis A. – Profilaxis post-exposición en individuos no vacunados, antes de que transcurran 2 semanas desde la exposición al virus de la hepatitis A (VHA). Para profilaxis a largo plazo contra la hepatitis A, se recomienda la vacunación.
CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS	CONTRAINDICACIONES: HIPERSENSIBILIDAD A LAS INMUNOGLOBULINAS HOMÓLOGAS. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: NO INYECTE DE FORMA INTRAVASCULAR. SI LA BERIGLOBINA P SE ADMINISTRA DE FORMA ACCIDENTAL EN UN VASO SANGUÍNEO, LOS PACIENTES PUDIERAN DESARROLLAR SHOCK O EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS. CUANDO SE ADMINISTRA POR VÍA INTRAMUSCULAR, SE RECOMIENDA GARANTIZAR MEDIANTE ASPIRACIÓN QUE NO SE HA PENETRADO NINGÚN VASO. LOS PACIENTES DEBEN MONITOREARSE DE CERCA Y SER OBSERVADOS DE MANERA CUIDADOSA POR CUALQUIER EVENTO ADVERSO A LO LARGO DEL PERIODO DE INFUSIÓN. CIERTAS REACCIONES ADVERSAS PUEDEN OCURRIR MÁS FRECUENTEMENTE EN PACIENTES QUE RECIBIERON INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL POR PRIMERA VEZ O, EN RAROS CASOS, CUANDO EL PRODUCTO ES CAMBIADO O CUANDO EL TRATAMIENTO HA SIDO INTERRUMPIDO POR MÁS DE OCHO SEMANAS. LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD VERDADERAS SON RARAS. ÉSTAS PUEDEN OCURRIR EN CASOS MUY RAROS DE DEFICIENCIA DE IGA CON ANTICUERPOS ANTI-IGA Y ESTOS PACIENTES DEBEN TRATARSE CON PRECAUCIÓN. RARA VEZ, LA BERIGLOBINA P PUEDE INDUCIR UNA CAÍDA EN LA PRESIÓN ARTERIAL CON REACCIÓN ANAFILÁCTICA, INCLUSO EN PACIENTES QUE HABÍAN TOLERADO EL TRATAMIENTO PREVIO CON INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL. LAS COMPLICACIONES POTENCIALES PUEDEN A MENUDO EVITARSE GARANTIZANDO QUE LOS PACIENTES NO SEAN SENSIBLES A LA INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL INYECTANDO PRIMERO EL PRODUCTO LENTAMENTE; LOS PACIENTES SEAN MONITOREADOS CUIDADOSAMENTE POR CUALQUIER SÍNTOMA A LO LARGO DEL PERIODO DE INFUSIÓN. EN PARTICULAR, LOS PACIENTES DEBEN SER MONITOREADOS DURANTE LA PRIMERA INFUSIÓN Y DURANTE LA PRIMERA HORA POSTERIOR CON EL FIN DE DETECTAR LAS REACCIONES ADVERSAS POTENCIALES EN LAS SIGUIENTES SITUACIONES: - LOS PACIENTES NO TRATADOS PREVIAMENTE CON INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL, - LOS PACIENTES CAMBIADOS DE UN PRODUCTO ALTERNATIVO, O - CUANDO HA PASADO UN PERÍODO LARGO DESDE LA INFUSIÓN PREVIA. TODOS LOS DEMÁS PACIENTES DEBEN SER OBSERVADOS POR AL MENOS 20 MINUTOS DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN. EN SOSPECHA DE UNA REACCIÓN ALÉRGICA O ANAFILÁCTICA, LA ADMINISTRACIÓN TIENE QUE INTERRUMPIRSE INMEDIATAMENTE. EN CASO DE SHOCK, SE TIENEN QUE APLICAR LOS ESTÁNDARES MÉDICOS ACTUALES PARA EL TRATAMIENTO DEL SHOCK. EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS RELACIONADOS CON LA TERAPIA DE SUSTITUCIÓN SUBCUTÁNEA: EL USO SUBCUTÁNEO DE ALTAS

	DOSIS DE INMUNOGLOBULINAS PARA TERAPIA DE SUSTITUCIÓN (POR EJEMPLO, SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA) SE HA ASOCIADO A LOS EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS Y ARTERIALES INCLUYENDO INFARTO AL MIOCARDIO, INFARTO CEREBRAL, TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y EMBOLISMO PULMONAR. SE DEBE TENER CUIDADO EN LA PRESCRIPCIÓN DE BERIGLOBINA PARA TERAPIA DE SUSTITUCIÓN SUBCUTÁNEA EN DICHOS PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO PREEXISTENTES PARA EVENTOS TROMBÓTICOS (TALES COMO EDAD AVANZADA, HIPERTENSIÓN, DIABETES MELLITUS Y UN HISTORIAL DE ENFERMEDAD VASCULAR O EPISODIOS TROMBÓTICOS, PACIENTES CON DESÓRDENES TROMBOFÍLICOS ADQUIRIDOS O HEREDADOS, PACIENTES CON PERIODOS PROLONGADOS DE INMOVILIZACIÓN, PACIENTES SEVERAMENTE HIPOVOLÉMICOS, PACIENTES CON ENFERMEDADES QUE AUMENTAN LA VISCOSIDAD SANGUÍNEA). ESTOS PACIENTES DEBEN SER INFORMADOS ACERCA DE LOS PRIMEROS SÍNTOMAS DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS INCLUYENDO FALTA DEL AIRE, DOLOR E INFLAMACIÓN DE UN MIEMBRO, DÉFICITS NEUROLÓGICOS FOCALES Y DOLOR DE PECHO Y SE LES DEBE ACONSEJAR PONERSE EN CONTACTO CON SU MÉDICO INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE LA APARICIÓN DE LOS SÍNTOMAS. DICHOS PACIENTES DEBEN ENCONTRARSE LO SUFICIENTEMENTE HIDRATADOS ANTES DE USAR BERIGLOBINA. INFORMACIÓN IMPORTANTE ACERCA DE ALGUNOS EXCIPIENTES ESPECIALES DE BERIGLOBINA P: ESTE MEDICAMENTO CONTIENE HASTA 110 MG DE SODIO POR DOSIS (PESO CORPORAL 75 KG) SI SE APLICA LA DOSIS DIARIA MÁXIMA (11.25 G = 70.3 ML). PARA TOMARSE EN CONSIDERACIÓN EN PACIENTES EN UNA DIETA DE CONTROL DE SODIO
DOSIFICACIÓN	Dependiendo de la indicación, la inmunoglobulina humana normal debe administrarse por vía subcutánea o por vía intramuscular. Los siguientes datos son válidos para ambos modos de administración. La solución debe administrarse a la temperatura corporal **Administración subcutánea** La perfusión subcutánea para tratamiento domiciliario debe iniciarla y supervisarla un médico experimentado en el tratamiento de las inmunodeficiencias y en la orientación de los pacientes para el tratamiento domiciliario. La velocidad de perfusión recomendada es de 22 ml/hora. En un estudio clínico en el que se evaluó a 53 pacientes, durante la fase de entrenamiento bajo supervisión de un médico, la velocidad inicial de perfusión se aumentó de 10 ml a 22 ml/hora. BERIGLOBINA ® debe administrarse de preferencia en la pared abdominal, el muslo y/o los glúteos. No deben inyectarse más de 15 ml en cada zona. Las dosis superiores a 15 ml deben dividirse e inyectarse en 2 o más sitios. Su médico le indicará cómo eliminar el producto no utilizado o los materiales de desecho. **Administración intramuscular**

	La inyección intramuscular debe administrarla un médico o un profesional de enfermería. BERIGLOBINA ® debe administrarse de preferencia en la región ventroglútea con el paciente acostado. Si se necesitan dosis altas, es aconsejable administrarlas en fracciones divididas. Esto es para las dosis mayores de 2 ml en personas de hasta 20 kg de peso corporal y de 5 ml en personas de más de 20 kg de peso corporal.

AUROBINDO	***FICHA TECNICA DE PRODUCTO*** ***POZINEG 1000*** ***Cefepime 1000mg***		
	CODIGO	**AP-AC-FT-AB-003-V03**	PAGINA 1 DE 8
	FECHA DE CREACION	**02-03-2020**	

INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DEL PRODUCTO



Nombre genérico	Cefepime para inyección USP 1000 mg
Nombre comercial	**Pozineg 1000 mg**
Forma farmacéutica	Polvo para reconstituir a solución inyectable
Concentración de principio activo	Clorhidrato de Cefepime y L-arginina equivalente a Cefepime 1000 mg

DATOS CLÍNICOS

Mecanismo de acción	El Cefepime, como los demás antibióticos betalactámicos ejerce su actividad antimicrobiana mediante la inhibición de la síntesis de pared celular de un amplio rango de bacterias gram-positivas y gram-negativas. Desde dentro de la célula este ataca a las proteínas fijadoras de penicilina.
Indicaciones INVIMA	Indicado en adultos para tratamiento de infecciones que son causadas por bacterias susceptibles:

	• Infecciones de vías respiratorias bajas, incluyendo neumonía y bronquitis. • Infecciones de vías urinarias, complicadas- incluyendo pielonefritis- como no complicadas. Infecciones de la piel y estructuras cutáneas. • Infecciones intraabdominales, incluyendo peritonitis e infecciones de las vías biliares. • Infecciones ginecológicas. • Septicemia. • Terapia empírica para pacientes con neutropenia febril. Pacientes pediátricos (niños mayores de 2 meses): está indicado en pacientes pediátricos para el tratamiento de las infecciones enlistadas a continuación: • Infecciones causadas por bacterias susceptibles: neumonía. • Infecciones de las vías urinarias, complicadas-- incluyendo pielonefritis- como no complicadas. • Infecciones de la piel y estructuras cutáneas. • Septicemia. • Terapia empírica para pacientes con neutropenia febril. • Meningitis bacteriana.
Posología ***Recomendación, prevalece el criterio médico***	**<u>Dosificación en adultos</u>** *<u>Infecciones del Tracto Urinario</u>* Para el tratamiento de infecciones del tracto urinario leves a moderadas, no complicadas o complicadas (incluyendo aquellas asociadas con pielonefritis y/o con bacteremia concurrente), la dosis usual en adultos de Cefepime es de 500mg - 1000mg administrados IV o IM cada 12 horas por 7-10 días. La vía de administración IM está indicada solo para infecciones del tracto urinario, leves a moderadas, complicadas o no complicadas causadas por E. coli, cuando la vía IM sea la más apropiada para la Administración del medicamento. Para el tratamiento de infecciones severas del tracto urinario, complicadas o no complicadas (incluyendo aquellas asociadas con pielonefritis y/o bacteremia concurrente) Los adultos deben recibir 2000mg de Cefepime IV cada 12 horas por 10 días. *<u>Infecciones de la piel y de la estructura de la piel</u>* Para el tratamiento de infecciones de la piel y de la estructura de la piel, de moderadas a severas, causadas por Sthaphylococcus aureus o Streptococcus pyogenes, la dosis usual de Cefepime en adultos es de 2000mg IV cada 12 horas por 10 días. *<u>Neumonía de moderada a severa</u>* Para el tratamiento de neumonía de moderada a severa causada por Streptococcus pneumoniae (incluyendo aquellas con bacteremia concurrente) la dosis usual de Cefepime en adultos es de 1000-2000mg administrados IV cada 12 horas por 10 días. *<u>Infecciones intra-abdominales</u>*

	Para el tratamiento de infecciones intra-abdominales complicadas (en combinación con metronidazol IV), la dosis usual de Cefepime en adultos es de 2000 mg administrados IV cada 12 horas por 7-10 días. *Terapia empírica en pacientes febriles neutropénicos* Cuando el Cefepime es usado como monoterapia empírica antiinfecciosa en pacientes neutropénicos febriles, los adultos deben recibir una dosis de 2000 mg IV cada 8 horas por 7 días o hasta que mejore la neutropenia. Debe ser evaluada la necesidad de terapia antimicrobiana continuada en pacientes cuya fiebre mejora pero permanecen neutropénicos por más de 7 días. **Dosificación pediátrica** Para el tratamiento de infecciones del tracto urinario complicadas o no complicadas (incluyendo pielonefritis), infecciones no complicadas de la piel y de la estructura de la piel o neumonía, se recomienda que los pacientes pediátricos que pesan menos de 40 Kg reciban Cefepime en una dosis intravenosa de 50mg/kg de peso cada 12 horas. Cuando el Cefepime es usado como monoterapia empírica antiinfecciosa, en pacientes pediátricos neutropénicos febriles que pesen menos de 40Kg, se recomienda una dosis de 50mg/Kg de peso vía intravenosa cada 8 horas.
Ajuste de dosis ***Cuando sea requerido**	**Dosificación en falla renal y hepática** En pacientes con falla renal (por ejemplo clearance de creatinina de 60mL/min o menos), se debe modificar la dosis y/o frecuencia de administración de Cefepime con base en el grado de daño en pacientes con falla renal (por ejemplo clearance de creatinina de 60mL/min o menos), se debe modificar la dosis y/o frecuencia de administración de Cefepime con base en el grado de daño renal, la severidad de la infección y la suceptibilidad del microorganismo causante de la infección. Se recomienda que los pacientes con falla renal reciban la misma dosis inicial de Cefepime recomendada para pacientes con función renal normal. No hay datos disponibles con respecto al uso de Cefepime en pacientes pediátricos con falla renal. Debido a que la farmacocinética del Cefepime es similar entre pacientes pediátricos y adultos, se recomienda hacer las dosificaciones de dosis, similares a las recomendadas para adultos, para ser usadas en pacientes pediátricos con falla en la función renal. En pacientes sometidos a hemodiálisis aproximadamente el 68% de la cantidad total de Cefepime presente en el cuerpo al comienzo de la diálisis será removido durante un período de diálisis de 3 horas. Los pacientes sometidos a hemodiálisis deben recibir una dosis repetida de Cefepime equivalente a la dosis inicial al terminar cada diálisis. Los pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria crónica (DPAC) deben recibir la dosis usual cada 48 horas. Debido a que la farmacocinética del Cefepime parece no ser

	alterada en pacientes con falla hepática, los ajustes de la dosis no son necesarios en tales pacientes.
Vía de Administración	Intramuscular e intravenosa
Recomendaciones de preparación y administración	**<u>Administración Intramuscular</u>** • Pozineg puede administrarse por inyección intramuscular profunda en un músculo de gran masa muscular, como el glúteo o en la parte lateral del muslo, para minimizar el dolor y la induración. • El polvo se debe reconstituir con 2.4 a 3 mL de agua para inyección para una concentración final de 333 a 416 mg/mL. **<u>Administración Intravenosa</u>** • Reconstituir el contenido del vial en 10 mL de agua estéril para inyección. La concentración final del producto reconstituido será de 100mg/mL. • Llevar el contenido reconstituido del vial a un volumen de entre 50 a 100mL de Agua estéril para inyección, solución salina 0.9% o dextrosa 5%. La solución final del producto diluido será de entre 10mg/mL a 20 mg/mL. • Infusión lenta entre 30 - 60 min. • Una vez reconstituido, el producto es estable por 7 días en refrigeración, pasado este tiempo puede usarse en las 24 horas siguientes a temperatura ambiente, el tiempo en el que se debe diluir y administrar al paciente (no volver a refrigerar). • El producto es estable durante 24 horas por lo cual se puede infundir en un lapso de 4-6 horas con una frecuencia de 12 horas.

Contenido de Cefepime en el Vial	Diluente: Agua estéril para inyección	
	Diluente a adicionar (mL)	Vol. obtenido aproximado (mL)
1 g (I.V)	10,0	11,3
1 g (I.M)	2,4	3,6
2 g (I.V)	10,0	12,6

• Una vez diluido puede almacenarse hasta por 7 días en refrigeración. Cumplido ese tiempo, se cuenta con 24 horas para su administración completa. El remanente de producto no usado debe ser desechado.

<u>Información Adicional</u>

• Las soluciones pueden oscurecerse ligeramente sin que esto afecte su estabilidad o su potencia.

	• El Cefepime presenta incompatibilidad física o química si se administra mezclado con clorhidrato de vancomicina, gentamicina, netilmicina y aminofilina.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al Cefepime, a las cefalosporinas y/o penicilinas u otros betalactámicos
Advertencias y precauciones especiales	*Diarrea:* Debido a *Clostridium difficile,* se ha reportado desde diarrea leve a colitis fatal y puede darse por 2 meses o más después de terminar la terapia. Debe darse el manejo médico adecuado. La colitis pseudomembranosaha sido reportada con todos los antibióticos de amplio espectro incluyendo el Cefepime, Por lo cual debe considerarse este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea severa durante el tratamiento. *Disfunción renal:* A pacientes con disfunción renal (clearance < 60 mL/min) debe realizarce ajuste de dosis. *Alteraciones hematológicas:* Se puede evidenciar disminución en la actividad de la protrombina, se recomiendo monitorización.
Embarazo y lactancia	Estudios reproductivos en animales no han demostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios controlados realizados en mujeres embarazadas o en animales que señalen existencia de eventos adversos (diferentes a la perdida de fertilidad) confirmados en estudios controlados en mujeres en el tercer trimestre de embarazo.
Interacciones más relevantes	• La combinación de antibióticos de uso sistémico junto con anticoagulantes (warfarina) puede generar un aumento en el riesgo de hemorragia. • La coadministración de antibióticos de uso sistémico con algunas vacunas atenuadas (cólera o tifoidea), puede generar una reducción en la respuesta inmune a la vacuna.
Efectos sobre la capacidad para conducir	No hay efectos conocidos sobre la capacidad para conducir.
Reacciones adversas más relevantes	**Efectos adversos frecuentes** • Efectos dermatológicos Síndrome de Stevens Johnson Rash cutáneo, flebitis, dolor en el sitio de administración, necrólisis epidérmica tóxica.

	• Efectos endocrinos y metabólicos Hiperfosfatemia, hipercalcemia, hipocalcemia. • Efectos gastrointestinales: Diarrea, colitis pseudomenbranosa, vómito y nauseas • Efectos hematológicos: Puede generar falsos positivos para test de coombs • Efectos hepáticos: Aumento en los niveles de alanina transferasa (ALT/SGPT) • Efectos neurológicos Convulsiones, afasia, encefalopatía, toxicidad del Sistema Nervioso.
Farmacocinética	*Absorción* • T_{max}: IM 1.4-1.6 horas *Distribución* • Vd: Adultos ≈18±2 L Niños ≈ 0.3-0.37 L/kg (2meses a 16 años) • UPP: ≈20% *Metabolismo* • Metabolitos: o N-metilpirrolidina. o N-oxido de piridina *Excreción* • Clearance renal: 120 mL/min en adultos y 3.3 mL/min/kg para población pediátrica. • Renal: 85% sin cambios en adultos 60.4% sin cambios en población pediátrica. *Vida media de eliminación* • Adultos 2 horas • Población pediátrica de 2 meses a 11 años.
DATOS FARMACÉUTICOS	
Tiempo de vida útil (meses)	24
Descripción del envase	Vial de vidrio tipo I con tapón de bromobutilo gris, agrafe de aluminio y sello flip off.
Descripción del empaque	Caja de cartón barnizado con 1 vial
Presentación Comercial	Caja de cartón con 1 vial

Almacenamiento	Almacene en sitio seco por debajo de 30°C. Una vez reconstituido utilícese dentro de las 24 horas siguientes, si se almacena por debajo de 30°C o dentro de los siete días siguientes si se almacena entre 2-8°C.	
Código de barras Empaque caja con un vial (EAN 13)	8901175027682	
Código CUM	20100110-01	
Código ATC	**Código Número:**	J01DE01
	Sistema Orgánico:	Antiinfecciosos para uso sistémico
	Grupo Farmacológico:	Antibacterianos para uso sistémico
	Subgrupo Farmacológico:	Otros antibacterianos betalactámicos
	Subgrupo Químico:	Cefalosporinas de cuarta generación
Listado de componentes	Cefepime 1 g.	
INFORMACIÓN ADICIONAL		
Condición de venta	Venta bajo fórmula médica	
Registro PBS	Cubierto en el plan de beneficios en salud	
Número de Registro Sanitario	INVIMA 2017M-0017875	
Vigencia de Registro Sanitario	21/Noviembre/2021	
Tipo de Registro Sanitario	Importar y Vender	
Fabricante del producto	Aurobindo Pharma Limited., Unidad VI., India	
Titular del Registro Sanitario	Aurobindo Pharma Limited., India	
Importador del producto	Aurobindo Pharma Colombia SAS., Colombia	

REFERENCIAS

- Inserto del medicamento autorizado por INVIMA.
- IBM Micromedex ®. *Cefepime*. Ficha de producto. Consultado en septiembre de 2019.

La Santé	FICHA TÉCNICA	
	ACICLOVIR 200 mg TABLETAS	
Código: ID-P-007	**Revisión: 00**	**Página 1 de 2**

Elaborado por:	Aprobado por:
Y.L. Antolinez Yenifer Liliana Antolinez Analista II de Investigación y Desarrollo.	C.A. Giraldo Cesar Giraldo Coordinador de Investigación y Desarrollo.
Fecha: 26/08/2022	Fecha: 26/08/2022

APARIENCIA PRODUCTO

CYREL COMERCIAL	**ESTUCHE X 40 TABLETAS**
	

INFORMACIÓN GENERAL.		
Producto:	Aciclovir 200 mg Tabletas	
Marca:	N.A	
Presentación Comercial:	Caja por 40 tabletas en PVC / ALUMINIO	
Forma Farmacéutica:	Tabletas	
Principio Activo:	Aciclovir	
Fabricante:	Laboratorios La Santé S.A	
Descripción Producto Terminado	Tabletas circulares lisas biconvexas de color blanco a casi blanco.	
Peso tabletas:	Peso Promedio	263,0 mg/Tableta.
Registro INVIMA No.:	INVIMA 2022M-007289-R2	
CUM:	x 40 Tabletas	209835-06

ESPECIFICACIONES DE ENVASE PRIMARIO.	
PARÁMETRO.	**ESPECIFICACIÓN.**
Dimensiones del plano del estuche	40,5 x 35 x 96 mm

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		
Condiciones ambientales:	**Parámetro:**	**Temperatura.**
	Especificación:	Menor a 30°C.

ESPECIFICACIONES DE CODIFICADO Y ACONDICIONADO (envase primario y secundario).		
MARCA.	**DESTINO.**	**Tiempo de vida útil.**
N.A	COLOMBIA.	**3 años a partir de la fecha de fabricación.**

CODIGO SISTEMA SAP.	**PRESENTACIÓN.**	**CÓDIGO DE BARRAS**	**EAN 14**
144430	Estuche x 40 Tab. (5 Blíster x 8 Tab C/U)	7703763999026	17703763999023

ESPECIFICACIONES DE EMBALAJE.			
UNIDAD	**DESTINO**	**ESTUCHES POR CORRUGADO**	
GENÉRICOS	Colombia.	234 Und/Corrugado	3 Hileras, 13 Unidades, 6 Pisos.

Información Para Prescribir
Aciclovir 250 mg

Ítem	Descripción
Nombre del medicamento	Aciclovir 250 mg
Composición	Cada frasco ampolla/vial contiene 250 mg de Aciclovir.
Forma farmacéutica	Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable
Clasificación terapéutica	Grupo farmacoterapéutico: antiviral de acción directa, código ATC: J05AB01
Vía de administración	I.V.
Datos Clínicos	
Indicaciones[1]	Tratamiento de infecciones causadas por virus Herpes Simple tipo 1, virus Herpes Simple tipo 2 y virus Varicela Zoster complicadas o en pacientes inmunocomprometidos.
Dosis y posología[1]	Precaución: La inyección rápida o en bolo debe evitarse. Precaución: No se debe aplicar por vía intramuscular o subcutánea La terapia debe iniciarse lo más rápido posible desde la aparición de síntomas o signos de las infecciones herpéticas descritas. No debe excederse de la dosis máxima recomendada: 20 mg/kg cada 8 horas. **Herpes simple en pacientes inmunocomprometidos:** Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 5 mg/kg por vía intravenosa, administrar a ritmo constante durante una hora, cada 8 horas por 7 días. Pacientes pediátricos (menores de 12 años): 10mg/kg por vía intravenosa, administrar a ritmo constante durante una hora, cada 8 horas por 7 días. **Episodios iniciales severos de herpes genital en pacientes inmunocompetentes:** Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 5 mg/kg por vía intravenosa, administrar a ritmo constante durante una hora, cada 8 horas por 5 días. **Encefalitis por Herpes Simple:** Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 5 mg/kg por vía intravenosa, administrar a ritmo constante durante una hora, cada 8 horas por 10 días. Pacientes pediátricos (menores de 12 años): 10mg/kg por vía intravenosa, administrar a ritmo constante durante una hora, cada 8 horas por 10 días. **Herpes Neonatal por Herpes Simple (del nacimiento a los tres meses):** 10 mg/g administrado en infusión continua durante una hora, cada 8 horas por 10 días. En infecciones por Herpes neonatal se han utilizado dosis de 15 y 20 mg/kg en infusión continúa durante una hora cada 8 horas. La eficacia y seguridad de estas dosis se desconocen. **Herpes Zoster en pacientes inmunocomprometidos:** Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 10 mg/kg en infusión continúa durante una hora cada 8 horas por 7 días. Pacientes pediátricos (menores de 12 años): 20 mg/kg en infusión continúa durante una hora cada 8 horas por 7 días. **Pacientes obesos:** La dosis de pacientes obesos debe ser calculada según la dosis de adultos usando el peso ideal del paciente, no el peso real.

<table>
<tr><td></td><td>Pacientes con insuficiencia renal:
La dosis debe modificarse en los siguientes casos como esta descrito a continuación:

<table>
<tr><th>Porcentaje recomendado de la dosis</th><th>Aclaramiento de creatinina (ml/min)</th><th>Ajuste de dosis Frecuencia (horas)</th></tr>
<tr><td>100%</td><td>>50</td><td>Cada 8 horas</td></tr>
<tr><td>100%</td><td>25-50</td><td>Cada 12 horas</td></tr>
<tr><td>100%</td><td>10-25</td><td>Cada 24 horas</td></tr>
<tr><td>50%</td><td><10</td><td>Cada 24 horas</td></tr>
</table>

• Hemodiálisis:
Durante la hemodiálisis, la vida media de Aciclovir después de la administración es de aproximadamente 5 horas. Esto resulta en la disminución de aproximadamente el 60% de la concentración plasmática después de un período de 6 horas de hemodiálisis. El esquema de dosificación debe ajustarse para que el paciente reciba una dosis después de cada diálisis.</td></tr>
<tr><td>Contraindicaciones
[1]</td><td>Aciclovir se encuentra contraindicado en pacientes que han presentado hipersensibilidad al Aciclovir, al Valaciclovir o cualquier componente de la fórmula.</td></tr>
<tr><td>Advertencias y precauciones[1,3]</td><td>Aciclovir es para uso intravenoso únicamente y no debe administrarse por vía tópica, intramuscular, oral, subcutánea o cualquier otra vía diferente. Debe administrarse cada dosis por lo menos durante una hora para reducir el riesgo de daño tubular renal.

Insuficiencia renal aguda: se han reportado casos de insuficiencia renal aguda en:
• Pacientes adultos mayores con o sin función renal reducida. Se debe tener precaución al administrar Aciclovir a pacientes geriátricos y se recomienda reducir la dosis en pacientes con función renal alterada.
• Pacientes que reciben fármacos nefrotóxicos: se debe tener precaución al administrar Aciclovir a pacientes que reciben fármacos potencialmente nefrotóxicos.
• Pacientes sin una adecuada hidratación: la precipitación de Aciclovir en los túbulos renales se puede producir cuando la solubilidad (2,5 mg/ml) se excede en el líquido intratubular. La hidratación adecuada debe mantenerse en todos los pacientes.
• En caso de insuficiencia renal aguda y anuria, el paciente puede beneficiarse de la hemodiálisis hasta que la función renal sea restaurada.

Síndrome de púrpura trombocitopénica trombótica/ Síndrome Hemolítico Urémico (SPTT / SHU): en ensayos clínicos de Aciclovir se han reportado casos de SPTT/ SHU en pacientes con SIDA avanzado, pacientes que recibieron trasplante alogénico de médula ósea y en pacientes que han recibido trasplante renal, algunos de estos casos resultaron en muerte. El tratamiento con Aciclovir debe interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas y alteraciones de pruebas de laboratorio compatibles con SPTT/ SHU.

Advertencias que deben darse a los pacientes: los pacientes deben ser instruidos a consultar su médico si presentan algún tipo de reacción adversa con el medicamento, si una mujer queda embarazada o planea estarlo o si va a dar lactancia a su hijo mientras se encuentra en tratamiento con Aciclovir.

Advertencias sobre excipientes: este medicamento contiene sodio. Debe tenerse en cuenta en los pacientes con una dieta baja en sodio.[3]</td></tr>
<tr><td>Interacciones con otros medicamentos y</td><td>• Aciclovir se elimina principalmente inalterado en la orina mediante secreción tubular renal activa. Cualquier fármaco administrado simultáneamente que compita con este mecanismo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aciclovir. Probenecid y</td></tr>
</table>

otras formas de interacción[2]	cimetidina aumentan el AUC de aciclovir por este mecanismo y reducen el aclaramiento renal de aciclovir. Sin embargo, ningún ajuste de la dosis es necesario debido al amplio índice terapéutico del aciclovir. • En los pacientes que recibieron Aciclovir intravenoso, se requiere precaución durante la administración concomitante con fármacos que compiten con aciclovir para la eliminación, debido a la posibilidad de aumento de los niveles plasmáticos de uno o ambos fármacos o sus metabolitos. El aumento de la AUC plasmática de aciclovir y del metabolito inactivo de micofenolato mofetil, un agente inmunosupresor utilizado en pacientes trasplantados se ha verificado cuando se administran conjuntamente los fármacos. • Si se administra litio simultáneamente con una alta dosis de aciclovir IV, la concentración sérica de litio debe vigilarse estrechamente, debido al riesgo de toxicidad por litio. También hay que tener cuidado (con seguimiento de los cambios en la función renal) si se administra Aciclovir intravenoso Hikma con fármacos que afectan a otros aspectos de la fisiología renal (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus). • Un estudio experimental en cinco sujetos masculinos indica que la terapia concomitante con aciclovir aumenta el AUC del total de teofilina administrada en aproximadamente 50%. Se recomienda medir las concentraciones plasmáticas durante el tratamiento concomitante con aciclovir.
Fertilidad, embarazo y lactancia[2]	**Embarazo** El uso de aciclovir sólo debe considerarse cuando los beneficios potenciales superan la posibilidad de riesgos desconocidos. Un registro post comercialización de aciclovir en embarazo ha documentado los resultados de embarazos en mujeres expuestas a cualquier formulación de aciclovir. Los hallazgos del registro no han mostrado un aumento en el número de defectos congénitos entre las pacientes expuestas al aciclovir, en comparación con la población general, y ninguno de los defectos congénitos ha mostrado un patrón único o uniforme para establecer una causa común. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. **Lactancia** Después de la administración oral de 200 mg cinco veces al día, aciclovir se ha detectado en la leche materna humana en concentraciones que van de 0,6 a 4,1 veces los niveles plasmáticos correspondientes. Estos niveles expondrían potencialmente lactantes a dosis de aciclovir de hasta 0,3 mg/kg/día. Por lo tanto, se recomienda precaución si se va a administrar Aciclovir a una mujer lactante. **Fertilidad** No hay información sobre el efecto del aciclovir en la fertilidad femenina humana. En un estudio de 20 pacientes varones, con recuentos normales de espermatozoides, se ha demostrado que aciclovir oral, administrado en dosis de hasta 1 g por día durante hasta seis meses, no tiene ningún efecto clínicamente significativo en el recuento de espermatozoides, en la motilidad o en la morfología.
Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria[2]	Aciclovir intravenoso para infusión se utiliza generalmente en una población hospitalaria de pacientes y la información sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria no suele ser relevante. No se han realizado estudios para investigar el efecto del aciclovir en la capacidad de conducción o la capacidad de utilizar maquinaria.
Reacciones adversas[2]	Las categorías de frecuencias asociadas con los acontecimientos adversos siguientes son estimaciones. Para la mayoría de los eventos, los datos adecuados para estimar la incidencia no estaban disponibles. Además, los eventos adversos pueden variar en su incidencia dependiendo de la indicación.

	El siguiente criterio se ha utilizado para la clasificación de efectos adversos en términos de frecuencia: Muy frecuentes (≥1/10) Frecuentes (≥1/100 a <1/10) Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100) Raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000) Muy raras (<1/10.000) **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Poco frecuentes: disminución de los índices hematológicos (anemia, trombocitopenia, leucopenia). **Trastornos del sistema inmunológico:** Muy raras: anafilaxia. **Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso:** Muy raras: dolor de cabeza, mareo, agitación, confusión, temblores, ataxia, disartria, alucinaciones, síntomas psicóticos, convulsiones, somnolencia, encefalopatía, coma. Las reacciones adversas mencionadas anteriormente son generalmente reversibles y por lo general, afectan a pacientes con insuficiencia renal o con otros factores predisponentes. **Trastornos vasculares:** Frecuentes: flebitis. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Muy raras: disnea. **Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: náuseas, vómitos. Muy raras: diarrea, dolor abdominal. **Trastornos hepatobiliares:** Frecuentes: aumentos reversibles de las enzimas hepáticas. Muy raras: aumentos reversibles de la bilirrubina, ictericia, hepatitis. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Frecuentes: prurito, urticaria, erupciones cutáneas (incluyendo fotosensibilidad). Muy raras: angioedema. **Trastornos renales y urinarios:** Frecuentes: aumentos en la urea y creatinina en sangre. Se cree que un rápido incremento en los niveles de urea y creatinina en sangre está relacionado con los niveles plasmáticos máximos y el estado de hidratación del paciente. Para evitar este efecto, el fármaco no debe administrarse como una inyección en bolo intravenoso, pero por infusión lenta durante un período de una hora. Muy raras: insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda y dolor renal. Deberá mantenerse una hidratación adecuada. La insuficiencia renal suele responder con rapidez a la rehidratación del paciente y / o a la reducción de la dosis o a la retirada del fármaco. La progresión a la insuficiencia renal aguda, sin embargo, puede ocurrir en casos excepcionales. El dolor renal puede estar asociado con la insuficiencia renal y cristaluria. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Muy raras: fatiga, fiebre, reacciones inflamatorias locales. Reacciones inflamatorias locales severas a veces conducen a la ruptura de la piel y se han producido cuando el aciclovir se ha infundido inadvertidamente en los tejidos extracelulares.
Sobredosis[2]	La sobredosis de aciclovir intravenoso ha dado lugar a elevaciones de la creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre e insuficiencia renal posterior. Los efectos neurológicos, incluyendo confusión, alucinaciones, agitación, convulsiones y coma se han descrito en asociación con sobredosis.

	Tratamiento: los pacientes deben ser observados de cerca para detectar signos de toxicidad. La hemodiálisis aumenta significativamente la eliminación del aciclovir en la sangre y puede, por lo tanto, ser considerada una opción de manejo en caso de sobredosis sintomática.
Propiedades Farmacológicas	
Propiedades farmacodinámicas[2]	El aciclovir es un análogo sintético de los nucleósidos de purina, que posee una actividad inhibidora in vitro e in vivo frente a los virus del herpes humano, incluyendo los tipos I y II del virus del herpes simple y virus varicela zóster (VVZ), virus de Epstein Barr (VEB) y Citomegalovirus (CMV). En cultivo celular, aciclovir tiene la mayor actividad antiviral contra VHS-1, seguido (en orden decreciente de potencia) por VHS-2, VVZ, VEB y CMV. La actividad inhibidora de aciclovir para VHS-1, VHS-2, VVZ y VEB es altamente selectiva. La enzima timidina quinasa (TK) de las células normales y sanas no utiliza aciclovir eficazmente como un sustrato, por lo tanto, la toxicidad para las células huésped de mamífero es baja; sin embargo, la TK codificada por VHS, VVZ y VEB convierte el aciclovir en aciclovir monofosfato, un análogo nucleósido, que las enzimas celulares convierten en pasos sucesivos en el difosfato y, finalmente, en el trifosfato. El aciclovir trifosfato interfiere con la ADN-polimerasa vírica e inhibe la replicación del ADN vírico, lo que provoca la terminación de la cadena tras su incorporación en el ADN del virus. La resistencia a aciclovir es normalmente debido a deficiencias fenotípicas de timidina quinasa que da como resultado un virus que está en desventaja en el huésped natural. Sensibilidad reducida a aciclovir ha sido descrito como un resultado de alteraciones sutiles en la timidina quinasa o en la ADN-polimerasa del virus. La virulencia de estas variantes se asemeja a la del virus de tipo salvaje. El seguimiento de los cultivos aislados clínicos del VHS y VVZ obtenidos de pacientes que reciben tratamiento con aciclovir ha revelado que el virus con una sensibilidad reducida a aciclovir es extremadamente raro en el huésped inmunocompetente y se encuentra con poca frecuencia en individuos severamente inmunocomprometidos, por ejemplo, destinatarios de trasplantes de órganos o de médula ósea, pacientes que reciben quimioterapia para enfermedad maligna y personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
Propiedades farmacocinéticas[2]	**Absorción** En los adultos, las concentraciones plasmáticas máximas en estado estacionario (Cssmax) después de una infusión de una hora de 2,5 mg / kg, 5 mg / kg y 10 mg/kg fueron de 22,7 micromolar (5,1 microgramos / ml), 43,6 micromolar (9,8 microgramos/ml) y 92 micromolar (20,7 microgramos / ml), respectivamente. Las correspondientes concentraciones mínimas (Cssmin) 7 horas más tarde fueron de 2,2 micromolar (0,5 microgramos / ml), 3,1 micromolar (0,7 microgramos/ml) y 10,2 micromolar (2,3 microgramos / ml), respectivamente. En niños mayores de 1 año se observaron concentraciones máximas medias y en equilibrio similares (Cssmax y Cssmin) cuando una dosis de 250 mg / m2 se sustituyó por 5 mg / kg y una dosis de 500 mg/m2 se sustituyó por 10 mg/kg. En los recién nacidos (de 0 a 3 meses de edad) tratados con dosis de 10 mg/kg, administrados por infusión durante un período de una hora cada 8 horas, la Cssmax fue de 61,2 micromolar (13,8 microgramos/ml) y la Cssmin de 10,1 micromolar (2,3 microgramos/ml). Otro grupo de recién nacidos, tratados con 15 mg / kg cada 8 horas mostró aumentos proporcionales a la dosis aproximada, con una Cmax de 83,5 micromolar (18,8 microgramos/ml) y una Cmin de 14,1 micromolar (3,2 microgramos/ml). **Distribución** En un estudio clínico en el que pacientes de sexo femenino con obesidad mórbida (n=7) fueron dosificados con aciclovir intravenoso en función de su peso corporal real, se encontró que las concentraciones plasmáticas eran aproximadamente el doble de las de los pacientes con peso normal (n=5), consistente con la diferencia en el peso corporal entre los dos grupos.

	Los niveles de líquido cefalorraquídeo son aproximadamente 50% de los niveles plasmáticos correspondientes. La unión a las proteínas plasmáticas es relativamente baja (del 9 al 33%) y no son de esperar interacciones medicamentosas que impliquen desplazamiento del lugar de unión. **Eliminación** En los adultos, la semivida plasmática terminal de aciclovir después de la administración de aciclovir es de aproximadamente 2,9 horas. La mayor parte del fármaco se excreta inalterado a través del riñón. El aclaramiento renal de aciclovir es sustancialmente mayor que el aclaramiento de creatinina, lo que indica que la secreción tubular, además de la filtración glomerular, contribuye a la eliminación renal del fármaco. 9-carboximetoximetilguanina es el único metabolito significativo de aciclovir y representa 10 al 15% de la dosis excretada en la orina. Cuando se da aciclovir una hora después de 1 gramo de probenecid, la semivida terminal y el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo se extienden por 18% y 40%, respectivamente. La semivida plasmática terminal en estos pacientes fue de 3,8 horas. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento corporal total cae al aumentar la edad y se asocia con una disminución del aclaramiento de la creatinina, aunque hay poco cambio en la semivida plasmática terminal. En pacientes con insuficiencia renal crónica se observó que la semivida terminal media es de 19,5 horas. La semivida media de aciclovir durante la hemodiálisis fue de 5,7 horas. Los niveles plasmáticos de aciclovir se redujeron aproximadamente un 60% durante la diálisis.
Datos preclínicos de seguridad$_2$	**Mutagenicidad:** Los resultados de una amplia gama de estudios de mutagenicidad in vitro e in vivo indican que es improbable que el aciclovir suponga un riesgo genético para el ser humano. **Carcinogenicidad:** El aciclovir no se ha encontrado que sea cancerígeno en estudios a largo plazo en la rata y el ratón. **Teratogenicidad:** La administración sistémica de aciclovir en pruebas estándar internacionalmente aceptadas no produjo efectos embriotóxicos o teratogénicos en conejos, ratas o ratones. En una prueba no estándar en ratas, se observaron anormalidades fetales, pero sólo después de dosis subcutáneas tan altas que se produjo toxicidad materna. Aún se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. **Fertilidad:** Efectos adversos en gran parte reversibles sobre la espermatogénesis en asociación con una toxicidad global en ratas y perros se han reportado sólo a dosis de aciclovir muy superiores a las utilizadas terapéuticamente. Los estudios de dos generaciones en ratones no revelaron ningún efecto del aciclovir (administrado por vía oral) sobre la fertilidad.
Datos Farmacéuticos	
Lista de excipientes	Ninguno
Incompatibilidades$_2$	No procede.
Periodo de validez	36 meses

Precauciones especiales de conservación	Almacenar a temperatura inferior a 30°.
Naturaleza y contenido del envase	Vial de vidrio tipo I color ámbar, tapón gris de bromobutilo y agrafe de aluminio tipo cebra.
Modo de preparación	Añadir 10 mL de agua estéril para inyección, agitar hasta que quede totalmente uniforme la solución. Una vez reconstituido el producto, diluir en 50 mL de cloruro de sodio al 0.9% o lactato de ringer. Las soluciones diluidas son estables por 24 horas a temperatura ambiente inferior a 30ºC por 24 horas.
Fecha de revisión de la monografía	29.03.2021
Referencias Bibliográficas	1. INVIMA. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Comisión Revisora. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. Acta # 07 Sesión ordinaria- Presencial. 20,21,22 y 23 de abril de 2015. Numeral 3.1.9.5. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/1266653/Acta+No.+07+de+2015+SEMPB+final.doc.pdf/b09bc88d-2be0-f01e-f8be-e9262db719da?t=1561669353611 2. Ficha Técnica. Aciclovir Hikma 250 mg polvo para solución para perfusión EFG. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Fichas técnicas del centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81361/FT_81361.html#1-nombre-del-medicamento 3. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_en.pdf

Histórico control de cambios Vitalis S.A.C.I.

Fecha	Versión	Tipo de cambio	Responsable	Descripción
29.03.2021	2	Aprobación	**Luz Adriana Aristizabal, M.D**	Aprobación
17.03.2021	2	Modificación	**Katalina Rodríguez**	Se actualiza información referencia AEMPS por actualización FT.
03.07.2020	1	Aprobación	**Luz Adriana Aristizabal, M.D**	Aprobación
03.07.2020	1	Creación	**Katalina Rodríguez**	Elaboración de IPP de acuerdo con acta 07/2015 INVIMA.

ACICLOVIR 5%
Ungüento
Antiviral Antiherpético

COMPOSICIÓN
Cada 100 g de Ungüento contienen: Aciclovir 5 g.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Tópica

MECANISMO DE ACCIÓN
Aciclovir es un análogo acíclico del nucleósido natural, guanosina. Aciclovir se activa a través de la monofosforilación de la Timidina-Quinasa inducida por el virus. La afinidad de Aciclovir por la Timidina-Quinasa producida por las células normales es aproximadamente 200 veces menor que para la Timidina-Quinasa inducida por el virus del herpes simplex. Después de la monofosforilación, el Aciclovir tiene dos fosforilaciones adicionales a Trifosfato de Aciclovir, inhibidor de la ADN polimerasa viral, a la cual se une en competencia con la Guanosina, incorporándose al ADN viral, e impidiendo el alargamiento adicional de la cadena.

FARMACOCINÉTICA
La absorción en piel intacta es mínima, por lo cual no se detecta Aciclovir en sangre ni orina. En piel infectada por herpes varicela zoster la absorción es moderada. Se han descrito concentraciones séricas hasta de 0,28 mcg / mL en pacientes con función renal normal; y hasta de 0,78 mcg / mL en pacientes con disfunción renal. La absorción depende de la formulación y el área de administración. En pacientes con infecciones de la piel por virus herpes simplex, la administración tópica alcanzó una absorción de 30 - 50% de la alcanzada con la administración oral. Después de la administración tópica de Aciclovir 5%, de 0,02-9,4% de la dosis diaria total se eliminó por la orina.

INDICACIONES
Tratamiento de infecciones causadas por Virus Herpes Simple Tipo 1, Virus Herpes Simplex Tipo 2 mucocutáneo. Lesiones cutáneas por virus herpes zoster, causantes de: Herpes labial, herpes genital y herpes zoster (Culebrilla).

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al Aciclovir o a cualquier componente del medicamento.

POSOLOGÍA
Aplicar suficiente cantidad para cubrir adecuadamente las lesiones durante 5 - 6 veces al día por 5 - 7 días. La cantidad de dosis por aplicación varía según el área total de la lesión.

Debería usarse una punta de guante o algún tipo de cobertura para el dedo para prevenir auto inoculación del medicamento a otros sitios corporales y transmisión de la infección a otras personas. El tratamiento debe iniciarse preferiblemente en las primeras 48 - 72 horas de aparición de los signos o síntomas (ardor, prurito, entre otros). La dosis y duración del tratamiento con Aciclovir varía según la enfermedad a tratar, los síntomas y el estado inmune del paciente.

REACCIONES ADVERSAS

Aciclovir ungüento tópico tiene buena tolerabilidad, con rara frecuencia, reacciones de hipersensibilidad: prurito, rash cutáneo. Se recomienda atención médica en caso de persistir labios muy secos o agrietados. Prurito, enrojecimiento, hinchazón, ardor o picazón de la piel donde se aplica el ungüento.

PRESENTACIÓN COMERCIAL

ACICLOVIR 5% Ungüento, tubo por 15 g. R.S. INVIMA 2019M-0007066-R1

FICHA TÉCNICA DEL PRODUCTO	
1. NOMBRE DEL PRODUCTO	ATAK CLAV ®
2. ACTIVO Y CONCETRACIÓN	Amoxicilina deshidratada 875 mg y acido clavulánico 125 mg
3. FORMA FARMACÉUTICA	Tableta recubierta
4. PRESENTACIONES COMERCIALES	**Comercial** Caja con frasco de vidrio ámbar y tapa de polipropileno por 14 y 20 tabletas recubiertas. **Muestra médica** Caja con frasco de vidrio ámbar y tapa de polipropileno por 14 tabletas recubiertas.
5. REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2020M-0015909-R1
6. VIDA UTIL	24 meses
7. VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO	Indefinida
8. TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO	EUROFARMA COLOMBIA S.A.S
9. FABRICANTE	MOMENTA FARMACEUTICA LTDA
10. COMERCIALIZADOR	EUROFARMA COLOMBIA S.A.S
11. INDICACIÓN	ATAK CLAV es un agente antibiótico que exhibe claramente un amplio espectro de actividad contra los patógenos bacterianos que se presentan comúnmente en la práctica general y en los hospitales. La acción inhibidora de b-lactamasas, que posee el clavulanato, extiende el espectro de la amoxicilina para que así pueda abarcar un mayor número de microorganismos, con inclusión de muchos resistentes a otros antibióticos betalactámicos. ATAK CLAV debe utilizarse de conformidad con las directrices locales oficiales sobre prescripción de antibióticos y datos locales sobre sensibilidad. Las formulaciones orales de ATAK CLAV, para un régimen de dosificación dos veces al día, se indican en el tratamiento a corto plazo de infecciones de origen bacteriano en los siguientes sitios: - Infecciones de las vías respiratorias superiores (con inclusión de ENT, por sus siglas en inglés) p.ej., amigdalitis, sinusitis, otitis media. - Infecciones de las vías respiratorias inferiores, p.ej., exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía lobular y bronconeumonía. - Infecciones de las vías genitourinarias, p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis. - Infecciones cutáneas y de los tejidos blandos, p.ej., forúnculos, abscesos, celulitis, heridas infectadas. - Infecciones de los huesos y articulaciones, p.ej., osteomielitis. - Infecciones dentales, p.ej., abscesos dentoalveolares. - Otras infecciones, p.ej., aborto séptico, septicemia puerperal, sepsis intrabdominal la sensibilidad a ATAK CLAV mostrará variación con respecto a la geografía y el tiempo
12. CÓDIGO CUM O IUM	

Presentación Comercial									
Expediente Sanitario	Correlativo	Terminado	Unidad de Medida	Cantidad	Descripción	Fecha Inscripción	Estado	Fecha Anulación	Identificador Único Medicamento (UNM)
020077748	01	0247	U	14.00	CAJA CON FRASCO DE VIDRIO AMBAR Y TAPA DE POLIPROPILENO POR 14 TABLETAS RECUBIERTAS.	2015/05/04	Activo		
020077748	02	0247	U	20.00	CAJA CON FRASCO DE VIDRIO AMBAR Y TAPA DE POLIPROPILENO POR 20 TABLETAS RECUBIERTAS.	2015/05/04	Activo		
020077748	03	0247	U	14.00	MUESTRA MEDICA, CAJA CON FRASCO DE VIDRIO AMBAR Y TAPA DE POLIPROPILENO POR 14 TABLETAS RECUBIERTAS.	2015/05/11	Activo		

13. CÓDIGO ATC	J01CR02
14. GRUPO FARMACOLÓGICO	Antibacterianos para uso sistémico
15. CONDICIÓN DE VENTA	Con formula facultativa
17. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperatura inferior 30°C
Fecha de emisión: 02/04/2024	

Gladys Galvis M.
Directora Técnica

INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO		CÓDIGO: ID-F056
FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO TERMINADO **ALBENDAZOL 400 mg/20 mL SUSPENSIÓN**		
FECHA DE CREACIÓN: 01/08/2017	**FECHA DE MODIFICACIÓN: 28/09/2017**	**VERSIÓN: 01**

INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

CÓDIGO Y VERSIÓN DEL CONTENIDO:	ID-FTPT007	05
FORMA FARMACÉUTICA:	Suspensión	
CONCENTRACIÓN:	2g/100 mL (Equivalentes a 400 mg /20 mL)	
EXPEDIENTE:	230417	
Nº REGISTRO SANITARIO:	INVIMA 2019 M-013108-R2	
FECHA DE EXPEDICIÓN REGISTRO SANITARIO:	02/07/2019	
FECHA DE VENCIMIENTO REGISTRO:	22/07/2024	
MEDICAMENTO ESENCIAL:	Si	
MEDICAMENTO DE CONTROL:	No	
TIEMPO DE VIDA ÚTIL:	24 meses	
CÓDIGO ATC:	P02CA03	
TIPO DE VENTA:	Bajo fórmula médica	
CÓDIGO PRODUCTO:	0005	
FABRICANTE:	Laboratorios LAPROFF S.A	
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO:	Laboratorios LAPROFF S.A	

PRESENTACIONES APROBADAS:

PRESENTACIÓN	CÓDIGO CUM	GTIN/EAN
Frasco PEAD Blanco x 20 mL Comercial	000230417-01	7703038060994
Frasco PEAD Blanco x 20 mL Institucional	000230417-04	7703038030508
Sachet laminado tricapa (POL/ALU/PE) x 20 mL -Caja plegadiza x 12 sachets (cada sachet x 20 mL) Comercial	000230417-06	7703038050049
Sachet laminado tricapa (POL/ALU/PE) x 20 mL -Caja plegadiza x 12 sachets (cada sachet x 20 mL) Institucional	000230417-06	7703038065968

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

PRINCIPIO ACTIVO:	Albendazol
COMPOSICIÓN:	Cada 100 mL de suspensión contienen 2 g de Albendazol
GRUPO ETARIO:	Niños mayores de dos años y adultos
POSOLOGÍA:	Según criterio médico
VÍA DE ADMINISTRACIÓN:	Oral
FORMA DE ADMINISTRACIÓN:	Según criterio médico
INDICACIÓN:	Estrongiloidiasis, alternativa en infecciones mixtas por Áscaris, oxiuros, tricocéfalos, anquilostoma y Necátor americano. Tratamiento de la infestación por tenias y giardias y neurocisticercosis. Tratamiento de larva migrans cutánea y enfermedad hidatidica
CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS	El Albendazol es teratogénico y embriotóxico en algunas especies animales, por esta razón no debe administrarse durante el embarazo ni a pacientes con posibilidad de embarazo. No administrar a niños menores de dos años
REACCIONES ADVERSAS:	Durante el tratamiento con albendazol, se han producido elevaciones leves a moderadas de las enzimas hepáticas (16% de los pacientes en los ensayos clínicos). Las siguientes reacciones adversas han aparecido con una frecuencia elevada (> 1%) asociadas al tratamiento con albendazol cuando se tratan pacientes con equinococosis: molestias gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos). Leucopenia. Mareos y cefalea. Alopecia reversible (adelgazamiento del cabello y pérdida moderada del mismo). Fiebre. Se han registrado casos raros (< 0,1%) de pancitopenia, granulocitopenia, y de aplasia de médula ósea, por lo que se recomiendan recuentos leucocitarios. Muy raramente se han producido reacciones de hipersensibilidad como erupción, prurito y urticaria.
INTERACCIONES:	Se ha observado que el praziquantel y la dexametasona aumentan los niveles plasmáticos del metabolito activo de albendazol, el albendazol-sulfóxido en un 50%. De igual forma, las concentraciones de albendazol-sulfóxido aumentaron en bilis y fluido quístico unas dos veces en los pacientes tratados de quiste hidatídico que recibieron cimetidina. La biodisponibilidad oral del albendazol aumenta significativamente cuando se administra con una comida rica en grasas en comparación con la absorción en ayunas.
MECANISMO DE ACCIÓN:	El albendazol daña de forma selectiva los microtúbulos citoplasmáticos de las células intestinales de los nematodos, pero no del huésped, ocasionando la ruptura de las células y la pérdida de funcionalidad secretora y absortiva. En consecuencia, se produce una acumulación de sustancias secretoras en el aparato de Golgi del parásito, disminuyendo la captación de glucosa y la depleción de los depósitos de glucógeno. Como muchas de las sustancias secretoras presentes en el aparato de Golgi son enzimas proteolíticas que se liberan intracelularmente, la consecuencia final es la autolisis de la célula intestinal y, finalmente, la muerte del gusano.
FARMACOCINÉTICA:	Absorción y metabolismo: En el hombre, el albendazol se absorbe poco (<5%) tras la administración oral. El fármaco sufre rápidamente un metabolismo de primer paso en hígado y no se detecta generalmente en plasma. El sulfóxido de albendazol es el metabolito primario, el cual se considera la fracción activa en la eficacia frente a las infecciones tisulares sistémicas. La semivida plasmática del sulfóxido de albendazol es de 8,5 horas. Después de una administración oral única de 400 mg de albendazol tomado en el desayuno, se ha comunicado que el metabolito farmacológicamente activo, el sulfóxido de albendazol, alcanza concentraciones plasmáticas desde 1,6 a 6,0 mmol/l. El efecto farmacológico sistémico de albendazol aumenta si la dosis se administra con una comida rica en grasas. que aumenta aproximadamente 5 veces la

	absorción. Excreción: Albendazol y sus metabolitos parece que se eliminan principalmente por la bilis, apareciendo sólo una pequeña proporción en orina. Se ha demostrado que la eliminación de los quistes ocurre después de varias semanas de tratamiento prolongado.
AJUSTE DOSIS EN INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA:	Según criterio médico
CATEGORÍA DE TOXICIDAD EN EMBARAZO	Categoría C, Estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto no ha estudios adecuados bien controlados en mujeres embarazadas.
GRUPO TERAPÉUTICO	Antihelmínticos
SUBGRUPO TERAPÉUTICO:	Antinematodos
SISTEMA ORGÁNICO:	Productos antiparasitarios
EMPAQUE Y ALMACENAMIENTO:	Almacenar en su envase empaque original a temperaturas menores de 30ºC
FOTOSENSIBLE:	No
TERMOLÁBIL:	No
HIGROSCÓPICO:	No
PREPARACIÓN Y CONSERVACIÓN POST-APERTURA	Preparación N/A. Post apertura debe consumirse según posología; el producto restante debe desecharse.

CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS

ASPECTO:	Líquido viscoso uniforme, fácilmente redisparable, de color rosado y olor a salpicón.
COLOR:	Rosado
OLOR	Salpicón
SABOR:	Salpicón
IDENTIFICACIÓN:	Absorción Ultravioleta (UV): Los espectros de absorción UV de la solución muestra y la solución estándar presentan máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda
VALORACIÓN:	Entre 90.0-110.0% de la cantidad declarada de Albendazol
pH:	5,0 +/- 0,5 (Entre 4,5 y 5,5)
DENSIDAD A 25ºC:	1,200 g/mL +/- 0,100 g/mL (Entre 1,100 g/mL y 1,300 g/mL
UNIFORMIDAD DE DOSIS (POR UNIFORMIDAD DE CONTENIDO)	10 unidades: L es menor o igual a L1 (15,0%) 30 unidades: L es menor o igual a L1 (15,0%) y el contenido individual de ninguna unidad de dosificación es menor de [(1-(0,01) (L2)]M, ni mayor de de [(1+ 0,01) L2]M

LÍMITE MICROBIOLÓGICO:		
	Recuento total de microorganismos aerobios	≤ 200 UFC/ mL
	Recuento total combinado de hongos y levaduras	≤ 20 UFC/ mL
	Escherichia coli	Ausente/mL
	Salmonella spp	Ausente/10 mL
	Staphylococcus aureus	Ausente/mL
	Pseudomona aeruginosa	Ausente/mL

CARACTERÍSTICAS DE MATERIAL DE EMPAQUE PRIMARIO

ENVASES PRIMARIOS:	Frasco PEAD Blanco x 20 mL Tapa Blanca para frasco x 20 mL Sachet Laminado Trilaminado POL/ALU/PE Impreso x 20 mL
MATERIAL:	Frasco: Polietileno de Alta Densidad (PEAD) Tapa: Polipropileno (PP) Sachet: Laminado Trilaminado compuesto por Poliéster – Aluminio – Polietileno
COLOR:	Frasco: Blanco Tapa: Blanca

	Sachet: Corresponde con el color aprobado en el arte vigente
CAPACIDAD DE REBOSE:	Frasco PEAD Blanco x 20 mL: 23,4 mL +/- 2,0 mL (21,4 mL – 25,4 mL) con agua purificada
ALTO:	Frasco PEAD Blanco x 20 mL: 6,0 cm +/- 0,1 cm
DIÁMETRO DEL CUERPO:	Frasco PEAD Blanco x 20 mL: 2,9 cm +/- 0,1 cm
PESO BRUTO:	Frasco PEAD Blanco x 20 mL: 31,7 g
PESO NETO:	Frasco PEAD Blanco x 20 mL: 25,2 g
TARA:	Frasco PEAD Blanco x 20 mL: 6,5 g
ANCHO:	Sachet x 20 mL: 11,9 cm +/- 0,1 cm
ALTO:	Sachet x 20 mL: 6,0 cm +/- 0,1 cm
PESO BRUTO:	Sachet x 20 mL: 25,4 g
PESO NETO:	Sachet x 20 mL: 25,2 g
TARA:	Sachet x 20 mL: 0,2 g
CARACTERÍSTICAS DE MATERIAL DE EMPAQUE SECUNDARIO	
TIPO DE EMPAQUE (APLICA PARA EL SACHET):	Caja Plegadiza x 12 Sachet: Cartón ultra de color blanco 312 g (equivalente a 0,36 mm de calibre), Propalcote S.B.S. 300 g, CMPC Graphics GC1 240g (Maule)
COLOR:	Corresponde con el arte vigente
ALTO:	6,0 cm +/- 0,1 cm (5,9 cm - 6,1 cm)
ANCHO:	11,9 cm +/- 0,1 cm (11,8 cm - 12,0 cm)
PROFUNDO:	7,1 cm +/- 0,1 cm (7,0 cm - 7,2 cm)
PESO BRUTO:	321,0 g
PESO NETO:	302,4 g
TARA:	18,6 g
CARACTERÍSTICAS DE EMBALAJE	
CANTIDAD EMBALAJE:	Frasco x 20 mL: 378 unidades Caja x 12 Sachet: 72 cajas plegadizas
MÁXIMO DE UNIDADES APILABLES:	Frasco x 20 mL: 10 cajas corrugadas Caja x 12 Sachet: 6 cajas corrugadas
PESO BRUTO EMBALAJE:	Frasco x 20 mL: 12,7 kg Caja x 12 Sachet: 23,6 kg
DIMENSIONES EMBALAJE:	Frasco x 20 mL: 42,5 cm de largo x 22,9 cm de ancho x 19,3 cm de alto Caja x 12 Sachet: 37,9 cm de largo x 29,5 cm de ancho x 35,6 cm de alto
BIBLIOGRAFÍA	
http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/e021.htm	
OBSERVACIONES	
N/A	

CONTROL DE CAMBIOS:

Versión	Motivos del cambio	Responsable del cambio/fecha
01	– En información de producto se anexan ítems: Fabricante y titular del registro sanitario. – Se agrega ítem bibliografía. – Actualización en información farmacológica.	Leidy Posada 09/10/2017

Laproff

02	– En información farmacológica se anexa ítem grupo etario. – En características fisicoquímicas se anexa ítem: límite microbiológico. – En características de material de empaque primario se incluyen medidas de diámetro del cuerpo, peso bruto, peso neto y tara para el frasco PEAD blanco y capacidad de reboce, medidas de ancho, alto, peso bruto, peso neto y tara para sachet. – En características de material de empaque secundario se actualizan medidas de alto, ancho y profundidad según arte vigente. – Se actualiza el cargo de coordinadora de Asuntos Regulatorios a Jefe de Asuntos Regulatorios.	Leidy Posada 16/10/2018
03	– En información del producto se actualiza información de Registro sanitario conforme a la resolución de renovación de registro sanitario. – Se actualizan características fisicoquímicas conforme a método analítico con código ID-MAPT007 V11 – En características de embalaje se anexan ítems peso bruto de embalaje y dimensiones de embalaje.	Leidy Posada 22/10/2019
04	– En la información del producto se actualizan las presentaciones aprobadas. – Se modifican las características de material de empaque primario: se incluye la tapa en la presentación de frasco, se elimina el peso del frasco y se modifican las dimensiones de alto y diámetro teniendo en cuenta todo el sistema de envase. – Se actualizan pesos y dimensiones en características de material de empaque secundario. – Se actualizan las características de embalaje.	Leidy Posada 10/09/2020 Diego Ospina B. 26/08/20
05	- En la información del producto se corrige el código CUM para la presentación Frasco PEAD Blanco x 20 mL (Comercial) y se actualizan los códigos EAN para las presentaciones (Comerciales e institucional) del Sachet laminado tricapa (POL/ALU/PE) x 20 mL Caja plegadiza x 12 sachets (cada sachet x 20 mL)	Leidy Posada 25/09/2020

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Leidy P.P. 28-09-2020	Lina RM 28-09-2020.	28/09/20
Leidy Posada Jefe Asuntos Regulatorios	Lina Marcela Ruiz Jefe Gestión Calidad	Carlos Mario García R. Director Técnico - Jefe de Investigación y Desarrollo

INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO		CÓDIGO: ID-F056
FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO TERMINADO **ALBENDAZOL 200 mg TABLETAS**		
FECHA DE CREACIÓN: **01/08/2017**	**FECHA DE MODIFICACIÓN:** **23/11/2022**	**VERSIÓN: 03**

INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

CÓDIGO Y VERSIÓN DEL CONTENIDO:	ID-FTPT008	04
FORMA FARMACÉUTICA:	Tabletas	
CONCENTRACIÓN:	200 mg	
EXPEDIENTE:	19908202	
Nº REGISTRO SANITARIO:	INVIMA 2023M-014923-R3	
FECHA DE EXPEDICIÓN REGISTRO SANITARIO:	27/04/2023	
FECHA DE VENCIMIENTO REGISTRO:	12/05/2028	
MEDICAMENTO ESENCIAL:	Si	
MEDICAMENTO DE CONTROL:	No	
TIEMPO DE VIDA ÚTIL:	24 meses	
CÓDIGO ATC:	P02CA03	
TIPO DE VENTA:	Bajo fórmula médica	
CÓDIGO PRODUCTO:	0006	
FABRICANTE:	Laboratorios LAPROFF S.A.S.	
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO:	Laboratorios LAPROFF S.A.S.	

PRESENTACIONES APROBADAS:

PRESENTACIÓN	CÓDIGO CUM	GTIN/EAN
Presentación Comercial con inserto CAJA X 2 TABLETAS IUM 1A1011871001101	019908202-01	7703038061113
Presentación Comercial con inserto CAJA X 50 TABLETAS IUM 1A1011871001100	019908202-02	7703038050056
Presentación Institucional con inserto CAJA X 50 TABLETAS IUM 1A1011871001100	019908202-05	7703038065975

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

PRINCIPIO ACTIVO:	Albendazol
COMPOSICIÓN:	Cada tableta contiene Albendazol 200 mg
GRUPO ETARIO:	Adultos y niños mayores de dos años
POSOLOGÍA:	Según criterio médico
VÍA DE ADMINISTRACIÓN:	Oral

FORMA DE ADMINISTRACIÓN:	según criterio médico
INDICACIONES:	Estrongiloidiasis. Alternativa en infecciones mixtas por ascaris, oxiuros, tricocéfalos, anquilostomas y necator americano, teniasis y cisticercosis
CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:	El Albendazol es teratogénico y embriotóxico en algunas especies animales, por esta razón no deberá administrarse durante el embarazo ni a pacientes con posibilidad de embarazo. No administrar a niños menores de dos (2) de edad. El Albendazol no debe administrarse durante el embarazo, ni en mujeres que se piense que están embarazadas. El Albendazol está contraindicado en pacientes con una historia conocida de hipersensibilidad al fármaco (Albendazol o demás constituyentes). Para evitar la administración de Albendazol durante el embarazo temprano, las mujeres en edad de concebir deben iniciar el tratamiento durante la primera semana de la menstruación o después de una prueba negativa de embarazo. El tratamiento con Albendazol podría revelar una neurocisticercosis preexistente, especialmente en áreas con una infección aguda por taenosis. Los pacientes podrían experimentar síntomas neurológicos como convulsiones, incremento en la presión intracraneal y signos focales, como resultado de una reacción inflamatoria ocasionada por la muerte de los parásitos en el cerebro. Los síntomas podrían presentarse poco después de administrar el tratamiento, por lo cual deberá iniciarse inmediatamente una terapia adecuada con esteroides y anticonvulsivos. No se sabe si el Albendazol o sus metabolitos se secretan en la leche materna humana. Por lo tanto, Albendazol no debe usarse durante la lactancia, a menos que se considere que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales asociados con el tratamiento
REACCIONES ADVERSAS:	Durante el tratamiento con Albendazol, se han producido elevaciones leves a moderadas de las enzimas hepáticas (16% de los pacientes en los ensayos clínicos). Las siguientes reacciones adversas han aparecido con una frecuencia elevada (> 1%) asociadas al tratamiento con Albendazol cuando se tratan pacientes con equinococosis: molestias gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos). Leucopenia. Mareos y cefalea. Alopecia reversible (adelgazamiento del cabello y pérdida moderada del mismo). Fiebre. Se han registrado casos raros (< 0,1%) de pancitopenia, granulocitopenia, y de aplasia de médula ósea, por lo que se recomiendan recuentos leucocitarios (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Muy raramente se han producido reacciones de hipersensibilidad como erupción, prurito y urticaria.
INTERACCIONES:	La cimetidina y la Dexametasona aumentan las concentraciones de Sulfóxido de Albendazol en la bilis y en el fluido quístico. El Ritonavir y el Praziquantel ocasionan aumento de las concentraciones séricas del Albendazol. Aunque se ha demostrado que dosis únicas de Albendazol no inhiben el metabolismo de la teofilina, se sabe que induce al citocromo P-450 1A en los hepatocitos humanos. Por lo tanto, se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas de la teofilina durante y después del tratamiento con Albendazol, ya que estas podrían aumentar. Los alimentos grasos aumentan la biodisponibilidad del Albendazol.
MECANISMO DE ACCIÓN:	El albendazol daña de forma selectiva los microtúbulos citoplasmáticos de las células intestinales de los nematodos pero no del huésped, ocasionando la ruptura de las células y la pérdida de funcionalidad secretora y absortiva. En consecuencia, se produce una acumulación de sustancias secretoras en el aparato de Golgi del parásito, disminuyendo la captación de glucosa y la depleción de los depósitos de glucógeno. Como muchas de las sustancias secretoras presentes en el aparato de Golgi son enzimas proteolíticas que se liberan intracelularmente, la consecuencia final es la autolisis de la célula intestinal y finalmente, la muerte del gusano.
FARMACOCINÉTICA:	Absorción y metabolismo: En el hombre, el Albendazol se absorbe poco (<5%) tras la administración oral. El fármaco sufre rápidamente un metabolismo de primer paso en hígado y no se detecta generalmente en plasma. El Sulfóxido de Albendazol es el metabolito primario, el cual se considera la fracción activa en la eficacia frente a las infecciones tisulares sistémicas. La semivida plasmática del Sulfóxido de Albendazol es de 8,5 horas. Después de una administración oral única de 400 mg de Albendazol tomado en el desayuno, se

	ha comunicado que el metabolito farmacológicamente activo, el Sulfóxido de Albendazol, alcanza concentraciones plasmáticas desde 1,6 a 6,0 mmol/l. El efecto farmacológico sistémico de Albendazol aumenta si la dosis se administra con una comida rica en grasas, que aumenta aproximadamente 5 veces la absorción. Excreción: Albendazol y sus metabolitos parece que se eliminan principalmente por la bilis, apareciendo solo una pequeña proporción en orina. Se ha demostrado que la eliminación de los quistes ocurre después de varias semanas de tratamiento prolongado.
AJUSTE DOSIS EN INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA:	Según criterio médico
CATEGORÍA DE TOXICIDAD EN EMBARAZO:	Categoría C, Estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto y no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas
GRUPO TERAPÉUTICO:	Antihelmínticos
SUBGRUPO TERAPÉUTICO:	Antinematodos
SISTEMA ORGÁNICO:	Productos antiparasitarios
EMPAQUE Y ALMACENAMIENTO:	Almacenar en su envase y empaque original a temperaturas menores de 30ºC
FOTOSENSIBLE:	No
TERMOLÁBIL:	No
HIGROSCÓPICO:	No
PREPARACIÓN Y CONSERVACIÓN (POST-APERTURA):	Consumir inmediatamente una vez abierto el blíster.

CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS Y MICROBIOLÓGICAS

ASPECTO:	Tableta circular plana, biselada en ambas caras, con ranura en la cara superior y lisa en la cara inferior, de color blanco a crema no homogéneo y olor característico fuerte	
COLOR:	Blanco a crema no homogéneo	
OLOR:	Característico fuerte	
IDENTIFICACIÓN:	A. Tiempo de retención por HPLC: El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la muestra corresponde con el pico principal en el cromatograma del estándar. B. Absorción en el ultravioleta (UV): Los espectros de absorción de la muestra y el estándar de Albendazol presentan máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda.	
VALORACIÓN:	Entre 90,0-110,0 % de la cantidad declarada de Albendazol.	
DISOLUCIÓN:	No menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de Albendazol se disuelve en 30 minutos	
UNIFORMIDAD DE DOSIS POR VARIACIÓN DE PESO	L para 10 unidades: menor o igual a L1 (15,0 %). L para 30 unidades:menor o igual a L1 (15,0%) y el contenido individual de ninguna unidad de dosificación es menor de [1-(0,01) (L2)] M, ni mayor de [1+(0,01) (L2)] M	
LÍMITE MICROBIOLÓGICO	Recuento Total de Microorganismos Aerobios	≤ 2000 UFC/g
	Recuento Total Combinado de Hongos y Levaduras	≤ 200 UFC/g
	Escherichia coli	Ausente/g
	Salmonella ssp	Ausente/10 g
	Staphylococcus aureus	Ausente/g
	Pseudomona aeruginosa	Ausente/g

CARACTERÍSTICAS DE MATERIAL DE ENVASE	
ENVASE PRIMARIO:	Blíster PVC-Aluminio x 2 tabletas
MATERIAL:	PVC-Aluminio
COLOR:	PVC: Transparente – Aluminio: Corresponde con el arte vigente
CARACTERÍSTICAS DE MATERIAL DE EMPAQUE SECUNDARIO	
TIPO DE EMPAQUE:	Caja plegadiza x 50 Tabletas
MATERIAL:	Cartón ultra de color blanco 312 g (equivalente a 0,36 mm de calibre), Propalcote S.B.S. 300 g, CMPC Graphics GC1 240 g (Maule), Earth Pack PVP.
COLOR:	Corresponde con el arte vigente
ALTO:	Caja x 50 Tabletas: 8,0 cm +/- 0,1 cm (7,9 cm – 8,1 cm)
ANCHO:	Caja x 50 Tabletas: 17,0 cm +/- 0,1 cm (16,9 cm – 17,1 cm)
PROFUNDIDAD:	Caja x 50 Tabletas: 3,1 cm +/- 0,1 cm (3,0 cm – 3,2 cm)
PESO BRUTO:	Caja x 50 Tabletas: 80,0 g
PESO NETO:	Caja x 50 Tabletas: 36,9 g
TARA:	Caja x 50 Tabletas: 43,1 g
CARACTERÍSTICAS DE EMBALAJE	
CANTIDAD EMBALAJE:	Caja x 50 Tabletas: 72 cajas plegadizas
MÁXIMO DE UNIDADES APILABLES:	Caja x 50 Tabletas: 6 cajas corrugadas
PESO BRUTO EMBALAJE:	Caja x 50 Tabletas: 6,3 kg
DIMENSIONES EMBALAJE:	Caja x 50 Tabletas: 39,3 cm de largo x 25,5 cm de ancho x 35,2 cm de alto
BIBLIOGRAFÍA	
http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a031.htm	
OBSERVACIONES	
N/A	

CONTROL DE CAMBIOS:

Versión	Motivos del cambio	Responsable del cambio/fecha
01	En información de producto se anexan ítems: Fabricante y titular del registro sanitario. Se agrega ítem bibliografía. Actualización en información farmacológica. Se actualiza registro sanitario.	Leidy Posada 09/11/2017
02	En información farmacológica se anexa ítem: grupo etario y se actualizan interacciones. En características fisicoquímicas se actualiza color de la tableta según método analítico vigente En características de material de empaque secundario, se actualiza medida de ancho para caja x 2 tabletas según arte vigente y se corrigen	Leidy Posada 01/10/2018

	medidas de alto y ancho en caja x 50 tabletas. Se actualiza el cargo de coordinadora de Asuntos Regulatorios a Jefe de Asuntos Regulatorios	
03	En la información farmacológica se modifica el ítem sistema orgánico conforme a la página web INVIMA del producto. Se actualizan las características de embalaje del producto. Se retira la presentación Caja x 2 Tabletas de las características de material de empaque secundario y de las características de embalaje porque esta presentación no se comercializa.	Leidy Posada 09-09-2020 Diego Ospina B. 24/08/2020
04	Se actualiza a la Versión 03 del Formato ID-F056. Se modifica el número, fecha de expedición y fecha de vencimiento del Registro Sanitario, según Resolución Nro. 2023017092 del 27 de abril de 2023 por la cual se concede la renovación del Registro Sanitario. Se actualiza la Razón Social del Titular de Registro Sanitario y el Fabricante, de Laboratorios Laproff S.A. a Laboratorios Laproff S.A.S. Se incluyen códigos IUM en Presentaciones Aprobadas. Se ajusta redacción en especificación de las pruebas de Identificación y Uniformidad de dosis por variación de peso. Se incluye Límite Microbiológico, según Método Analítico de Producto Terminado ID-MAPT008 V12. Se actualiza el ítem color del material de envase. Se incluye el material Earth Pack PVP para la caja plegadiza.	Leidy Posada 17/05/2023 Diego Ospina 17/05/2023

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
L.P.V. 17-05-2023 Diego OB 17/05/23	Lina RM 18-05-2023.	19/05/23
Leidy Posada Jefe de Asuntos Regulatorios Diego Ospina Bedoya Coordinador de Desarrollo de Materia Prima y Material de Envase / Empaque	Lina Marcela Ruiz Jefe de Gestión de Calidad	Carlos Mario García Director Técnico – Jefe de Investigación y Desarrollo

INFORMACIÓN GENERAL	
NOMBRE GENÉRICO	Alizaprida 12 mg/mL solución oral.
NOMBRE DE MARCA	ALIPRID®
COMPOSICIÓN	Cada mL de solución oral contiene Alizaprida Clorhidrato equivalente a Alizaprida base 12 mg (Principio activo), Metilparabeno sódico, Aspartame y Propilparabeno sódico.
FABRICANTE	Farmatech S.A.
TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN SANITARIA	Farmatech S.A.
REGISTRO SANITARIO O LICENCIA SANITARIA No.	INVIMA 2017M-0017649
EXPEDIENTE N°	20100280
CLASIFICACIÓN SANITARIA	Medicamento.
CÓDIGO ATC	A03FA05
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperaturas no mayores de 30 °C
TIEMPO DE VIDA ÚTIL EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL	Dos años a partir de la fecha de fabricación.
CONDICIÓN DE VENTA	Con fórmula facultativa.
PESO APROXIMADO DEL PRODUCTO ENVASADO	Frasco por 15 mL: 26,00 g
PRESENTACIÓN COMERCIAL	**Frasco gotero por 15 mL** en caja plegadiza.

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD		
PRUEBA	**ESPECIFICACIÓN**	**REFERENCIA**
Descripción	Solución oral translúcida sin presencia de partículas visibles, incolora, inodora.	Especificaciones establecidas internamente
Peso específico a 25 °C	Entre 0,980 y 1,210	

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD		
PRUEBA	**ESPECIFICACIÓN**	**REFERENCIA**
pH a 25 °C	Entre 3,7 y 5,3	Especificaciones establecidas internamente
Identificación	**HPLC** – El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la preparación muestra corresponde al tiempo de retención de Alizaprida en el cromatograma de la preparación estándar, según se obtiene en la valoración.	
Volumen por gota	20 gotas equivalen a 1 mL ± 10%. (Entre 0,85 y 1,15 mL)	
Contenido de conservantes	Metilparabeno sódico: 0,096% - 0,144%. Propilparabeno sódico: 0,012% - 0,018%.	
Valoración	No menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de Alizaprida base.	
Volumen de entrega	**Frasco por 15 mL** **Para 10 envases:** El volumen promedio del líquido obtenido a partir de los 10 envases no es menor de 100% del volumen declarado en la etiqueta (15 mL) y el volumen de ningún envase es menor de 95% (14,3 mL) del volumen declarado en la etiqueta. **Para 30 envases**: El volumen promedio del líquido obtenido a partir de los 30 envases no es menor de 100% del volumen declarado en la etiqueta (15 mL) y el volumen del líquido obtenido de no más de 1 de los 30 envases es menos de 95% (14,3 mL) pero no menor que 90% (13,5 mL) del volumen declarado en la etiqueta.	USP Vigente
Recuento total de microorganismos aerobios	≤ 100 ufc/mL	
Recuento total combinado de hongos y levaduras	≤ 10 ufc/mL	
Escherichia coli	Ausencia/mL	
Complejo *Burkholderia cepacia*	Ausencia/mL	

HISTORIAL DE CAMBIOS

VERSIÓN	FECHA	CAMBIO EJECUTADO	ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
1	02-11-2017	Documento nuevo	John Alejandro Restrepo, Analista de Desarrollo Farmacéutico	Sebastian Henao, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Carol Veloza, Jefe de Desarrollo Farmacéutico
2	16-04-2018	1. Se elimina la prueba de *Staphylococcus aureus, Pseudomona aeruginosa* y *Salmonella spp*. 2. Se adiciona la prueba de volumen por gota.	Dubalier Henao, Analista de Desarrollo Farmacéutico	Sebastián Henao, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Carol Veloza, Jefe de Desarrollo Farmacéutico
3	22-02-2019	1. Se cambia el logo organizacional. 2. Se modifica el campo de Referencia pasa de "USP Vigente" a "USP 41". 3. Se elimina en la prueba volumen de entrega, la especificación de frasco por 30 mL. El producto no tiene esta presentación. 3. No se reporta prueba de conservantes, asociado a la desviación: D-0016-019.	Dubalier Henao, Analista de Desarrollo Farmacéutico	Sebastian Henao, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Carol Veloza, Jefe de Desarrollo Farmacéutico
4	24-04-2020	1. Cambio del logo organizacional alineado al corporativo. 2. Se incluye prueba Contenido de conservantes. 3. Se actualiza la referencia de "USP 41" a "USP Vigente" 4. Según observación #5 en la auditoría de INVIMA para certificación de BPL 2019, se modifica la referencia en las pruebas microbiológicas, pasa de "Según procedimiento interno POE-CC-010" a "USP Vigente". (Ver control de cambios CC-2019-025). 5. Se incluye especificación microbiológica Complejo *Burkholderia cepacia.*	Beatriz Quiceno, Analista de Desarrollo de Producto	Derly Marcela González, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Ruth Bibiana Quirós, Coordinador de Desarrollo de Producto

ELABORÓ		REVISÓ		APROBÓ	
B.Quiceno		**DM.González**		**R.Quirós**	
Nombre:	Beatriz Quiceno	**Nombre:**	Derly Marcela González	**Nombre:**	Ruth Bibiana Quirós
Cargo:	Analista de Desarrollo de Producto	**Cargo:**	Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	**Cargo:**	Coordinador de Desarrollo de Producto
Fecha:	16-04-2020	**Fecha:**	20-04-2020	**Fecha:**	24-04-2020

Información Para Prescribir
Amikacina 100 mg/2 mL

Ítem	Descripción
Nombre del medicamento	Amikacina 100 mg/2 mL
Composición	Cada ampolla de 2 ml contiene: amikacina sulfato, equivalente a amikacina base 100 mg. Excipientes c.s.p.
Forma farmacéutica	Solución inyectable
Clasificación terapéutica	Grupo terapéutico (código ATC): J01GB06: Otros aminoglucósidos.
Vía de administración	I.M./ I.V.
Datos Clínicos	
Indicaciones[1]	Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la Amikacina.
Dosis y Posología[2]	La inyección de sulfato de amikacina se puede administrar por vía intramuscular o intravenosa. La amikacina no debe ser premezclada físicamente con otros medicamentos, sino que debe administrarse por separado de acuerdo con la dosis y la vía recomendada. El peso corporal previo al tratamiento del paciente debe obtenerse para calcular la dosis correcta. El estado de la función renal se debe estimar midiendo la concentración de creatinina en suero o calculando la tasa de aclaramiento de creatinina endógena. El nitrógeno ureico en sangre (BUN) es mucho menos confiable para este propósito. La reevaluación de la función renal debe realizarse periódicamente durante la terapia. Siempre que sea posible, las concentraciones de amikacina en suero deben medirse para asegurar niveles adecuados, pero no excesivos. Es deseable medir las concentraciones séricas máximas y mínimas de forma intermitente durante la terapia. Se deben evitar las concentraciones máximas (30-90 minutos después de la inyección) por encima de 35 mcg/mL y concentraciones mínimas (justo antes de la siguiente dosis) por encima de 10 mcg/mL. La dosis debe ajustarse como se indica. En pacientes con función renal normal, se puede usar una dosis diaria; las concentraciones máximas en estos casos pueden exceder los 35 mcg/mL. Para la mayoría de las infecciones, se prefiere la vía intramuscular, pero en infecciones potencialmente mortales, o en pacientes en los que no es factible la inyección intramuscular, se puede usar la vía intravenosa, ya sea en bolo lento (2 a 3 minutos) o en infusión (0.25% en 30 minutos). **Administración intramuscular e intravenosa** A la dosis recomendada, las infecciones no complicadas debidas a organismos sensibles deben responder a la terapia dentro de las 24 a 48 horas. Si la respuesta clínica no ocurre dentro de los tres a cinco días, se debe considerar una terapia alternativa. Si es necesario, los diluyentes adecuados para uso intravenoso son: Solución salina normal, 5% de dextrosa en agua. Una vez que el producto se haya diluido, la solución debe utilizarse lo antes posible. **Adultos y niños mayores de 12 años.** La dosis intramuscular o intravenosa recomendada para adultos y adolescentes con función renal normal (aclaramiento de creatinina ≥50 ml / min) es de 15 mg/kg/ día, que puede administrarse como una dosis diaria única o dividida en 2 dosis iguales, es decir, 7,5mg/kg cada 12 h. La dosis diaria total no debe exceder 1,5 g. En endocarditis y en pacientes neutropénicos febriles, la dosificación debe realizarse dos veces al día, ya que no hay datos suficientes para respaldar la administración una vez al día.

	Niños de 4 semanas a 12 años. La dosis intramuscular o intravenosa recomendada (infusión intravenosa lenta) en niños con función renal normal es de 15-20 mg/kg/día, que puede administrarse como 15-20 mg/kg, una vez al día; o como 7,5 mg/kg cada 12 h. En endocarditis y en pacientes neutropénicos febriles, la dosis debe ser dos veces al día, ya que no hay datos suficientes para respaldar una dosis una vez al día. **Neonatos** Una dosis de carga inicial de 10 mg/kg seguida de 7.5 mg/kg cada 12 h. **Bebés prematuros** La dosis recomendada en prematuros es de 7,5 mg / kg cada 12 horas. La duración habitual del tratamiento es de 7 a 10 días. La dosis diaria total por todas las vías de administración no debe exceder los 15-20 mg / kg / día. En infecciones difíciles y complicadas en las que se considera un tratamiento de más de 10 días, se debe volver a evaluar el uso de amikacina sulfato inyectable y si se continúa, se debe monitorizar la función renal, auditiva y vestibular, así como los niveles séricos de amikacina. Si no se produce una respuesta clínica definitiva dentro de los 3 a 5 días, la terapia debe interrumpirse y el patrón de susceptibilidad a los antibióticos del organismo invasor debe volver a controlarse. El hecho de que la infección no responda puede deberse a la resistencia del organismo o a la presencia de focos sépticos que requieren drenaje quirúrgico. Administración intravenosa: la solución se administra a adultos durante un período de 30 a 60 minutos. Recomendación específica para la administración intravenosa. En pacientes pediátricos, la cantidad de diluyentes utilizados dependerá de la cantidad de amikacina tolerada por el paciente. Normalmente, la solución debe infundirse durante un período de 30 a 60 minutos. Los bebés deben recibir una infusión de 1 a 2 horas. **Adulto Mayor** La amikacina se excreta por vía renal, la función renal debe evaluarse siempre que sea posible y la dosis ajustada como se describe en la función renal deteriorada. En infecciones potencialmente mortales y / o aquellas causadas por *pseudomonas*, la dosis para adultos puede aumentarse a 500 mg cada ocho horas, pero nunca debe exceder de 1,5 g / día ni administrarse durante un período superior a 10 días. Infecciones del tracto urinario: (aparte de las infecciones por *pseudomonas*) 7.5 mg / kg / día en dos dosis divididas igualmente (equivalente a 250 mg dos veces al día en adultos). Como la actividad de la amikacina aumenta al aumentar el pH, se puede administrar un agente alcalinizante urinario al mismo tiempo. Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal reflejada por el aclaramiento de creatinina a menos de 50 mL / min, la administración de la dosis diaria total recomendada de amikacina en dosis diarias únicas no es deseable, ya que estos pacientes tendrán una exposición prolongada a concentraciones mínimas elevadas. Para los pacientes con insuficiencia renal que reciben una dosificación diaria dos o tres veces al día, siempre que sea posible, las concentraciones séricas de amikacina deben controlarse mediante procedimientos de ensayo apropiados. Las dosis deben ajustarse en pacientes con insuficiencia renal ya sea administrando dosis normales a intervalos prolongados o administrando dosis reducidas a intervalos fijos. Ambos métodos se basan en el aclaramiento de creatinina del paciente o en los valores de creatinina sérica, ya que se ha encontrado que se correlacionan con las vidas medias de los aminoglucósidos en pacientes con función renal disminuida. Estos esquemas de dosificación deben usarse junto con las observaciones clínicas y de laboratorio del paciente y deben modificarse según sea necesario, incluida la modificación cuando se realiza la diálisis. Dosis normal en intervalos prolongados entre dosis: si la tasa de aclaramiento de creatinina no está disponible y la condición del paciente es estable, un intervalo de dosificación en horas para la dosis única normal (es decir, lo que se administraría a pacientes con función

renal normal en un horario de dos veces al día, 7.5 mg / kg), puede ser calculada multiplicando el valor de la creatinina sérica del paciente por 9. Por ejemplo, si el paciente tiene una concentración sérica de creatinina de 2 mg /100 ml, la dosis única recomendada (7,5 mg/Kg) debe administrarse cada 18 horas.

Tabla 1.

Concentración de creatinina en suero (mg/100 ml)		Intervalo entre dosis de amikacina de 7,5 mg / kg IM (horas)
1.5		13.5
2		18
2.5		22.5
3	**X9=**	27.5
3.5		31.5
4		36
4.5		40.5
5		45
5.5		49.5
6		54

Como la función renal puede alterarse apreciablemente durante la terapia, la creatinina sérica debe revisarse con frecuencia y el régimen de dosificación debe modificarse según sea necesario.
Dosis reducida con intervalos de tiempo fijos entre la dosificación: cuando la función renal está alterada y es deseable administrar una inyección de sulfato de amikacina en un intervalo de tiempo fijo, la dosis debe reducirse. En estos pacientes, las concentraciones séricas de amikacina deben medirse para asegurar que la administración es exacta, y para evitar concentraciones séricas excesivas. Si las determinaciones de los análisis de suero no están disponibles y la condición del paciente es estable, los valores de aclaramiento de creatinina y creatinina en suero son los indicadores más fácilmente disponibles del grado de insuficiencia renal para usar como guía para la dosificación. Primero, se inicia el tratamiento administrando una dosis normal de 7,5 mg/Kg, como dosis de carga. Esta dosis es la misma que se le administraría a un paciente con función renal normal. Para determinar las dosis de mantenimiento administrada cada 12 horas, la dosis de carga debe reducirse en proporción a la reducción de la tasa de aclaramiento de creatinina del paciente



Una forma alternativa de determinar la dosis reducida a intervalos de 12 horas, para pacientes que tienen valores de creatinina sérica conocidos, es dividir la dosis normal recomendada por el valor de creatinina sérica. Estos esquemas de dosificación no son normas rígidas, pero sirven como guía de dosificación cuando no es viable la medición de los niveles de amikacina sérica.

Forma de administración
Vía intramuscular e intravenosa (exclusivamente perfusión intravenosa lenta, 30-60 minutos). No se debe administrar por vía intravenosa directa.

	Administración intravenosa (perfusión lenta) se debe diluir antes de usar (ver sección modo de preparación).
Contraindicaciones [2]	• Hipersensibilidad a amikacina o a alguno de los excipientes • Se puede contraindicar su uso en pacientes con historial de hipersensibilidad o reacciones graves a aminoglucósidos al tenerse conocimiento de reacciones cruzadas de estos pacientes a esta clase de fármacos • Miastenia gravis.
Precauciones y advertencias [2,3]	Los pacientes deben estar bien hidratados durante el tratamiento con amikacina. Se debe tener precaución a pacientes con insuficiencia renal preexistente, daño auditivo o vestibular preexistente y con disminución de la filtración glomerular. Los pacientes tratados con aminoglucósidos parenterales deben estar bajo una estrecha observación clínica debido a la posible ototoxicidad y nefrotoxicidad asociadas con su uso. No se ha establecido la seguridad para los períodos de tratamiento de más de 14 días. Si se espera que la terapia dure siete días o más en pacientes con insuficiencia renal, o 10 días en otros pacientes, se debe obtener un audiograma previo al tratamiento y repetirlo durante la terapia. **Toxicidad renal** Los aminoglucósidos son potencialmente nefrotóxicos. La toxicidad renal es independiente de la concentración pico obtenida en el plasma (Cmáx). El riesgo de nefrotoxicidad es mayor en pacientes con insuficiencia renal y en aquellos que reciben dosis más altas, o en aquellos cuya terapia es prolongada. Los pacientes deben estar bien hidratados durante el tratamiento y la función renal debe evaluarse con los métodos habituales antes de comenzar la terapia y diariamente durante el tratamiento. Se requiere una reducción de la dosis si se presenta evidencia de disfunción renal, como la presencia de cilindros urinarios, glóbulos blancos o rojos, albuminuria, disminución del aclaramiento de creatinina, disminución de la gravedad específica de la orina, aumento de BUN, creatinina sérica u oliguria. Si la azotemia aumenta, o si se produce una disminución progresiva de la producción urinaria, el tratamiento debe interrumpirse. Los pacientes ancianos pueden tener una función renal reducida que puede no ser evidente en las pruebas de detección de rutina como BUN o creatinina sérica. Una determinación de aclaramiento de creatinina puede ser más útil. El monitoreo de la función renal en pacientes ancianos durante el tratamiento con aminoglucósidos es particularmente importante. La función renal y del octavo nervio craneal se debe monitorear de cerca, especialmente en pacientes con insuficiencia renal conocida o presunta al inicio de la terapia, y también en aquellos cuya función renal es inicialmente normal pero que desarrollan signos de disfunción renal durante la terapia. Las concentraciones séricas de amikacina deben controlarse cuando sea posible para asegurar niveles adecuados y evitar niveles potencialmente tóxicos. La orina debe examinarse para determinar la disminución de la gravedad específica, el aumento de la excreción de proteínas y la presencia de células o cilindros. El nitrógeno ureico en sangre, la creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina deben medirse periódicamente. Deben obtenerse audiogramas en serie cuando sea posible en pacientes con edad suficiente para ser examinados, particularmente en pacientes de alto riesgo. La evidencia de ototoxicidad (mareos, vértigo, tinnitus, rugido en los oídos y pérdida de la audición) o nefrotoxicidad requiere la interrupción del fármaco o ajuste de la dosis. Se debe evitar el uso concurrente y / o secuencial, oral o tópico de otros productos neurotóxicos o nefrotóxicos, en particular bacitracina, cisplatino, anfotericina B, cefaloridina, paromomicina, viomicina, polimixina B, colistina, vancomicina u otros aminoglucósidos. Otros factores que pueden aumentar el riesgo de toxicidad son la edad avanzada y la deshidratación. Los pacientes que padecen insuficiencia renal preexistente deben evaluarse con los métodos habituales antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Las dosis diarias deben reducirse y / o el intervalo entre las dosis debe prolongarse de acuerdo con las concentraciones séricas de creatinina para evitar la acumulación de niveles anormalmente

altos en la sangre y para minimizar el riesgo de ototoxicidad. El control regular de la concentración de fármaco en suero y de la función renal es particularmente importante en pacientes ancianos, que pueden tener una función renal reducida que puede no ser evidente en los resultados de las pruebas de detección de rutina, es decir, urea en sangre y creatinina sérica.

Neuro / ototoxicidad
La neurotoxicidad, manifestada como ototoxicidad vestibular y / o bilateral, puede ocurrir en pacientes tratados con aminoglucósidos. El riesgo de ototoxicidad inducida por aminoglucósidos es mayor en pacientes con insuficiencia renal y en aquellos que reciben dosis altas, o en aquellos cuya terapia se prolonga durante 5 a 7 días de tratamiento, incluso en pacientes sanos. La sordera de alta frecuencia usualmente ocurre primero y puede ser detectada solo por pruebas audiométricas. El vértigo puede ocurrir y puede ser evidencia de lesión vestibular. Otras manifestaciones de neurotoxicidad pueden incluir entumecimiento, hormigueo en la piel, espasmos musculares y convulsiones. El riesgo de ototoxicidad debido a los aminoglucósidos aumenta con el grado de exposición a concentraciones séricas altas o persistentemente altas. Los pacientes que desarrollan daño coclear o vestibular pueden no tener síntomas durante la terapia para advertirles que desarrollan toxicidad en el octavo nervio y bilaterales irreversibles totales o parciales. Sordera o vértigo incapacitante pueden ocurrir después de que se haya suspendido el medicamento. La ototoxicidad inducida por aminoglucósidos suele ser irreversible.

Toxicidad neuromuscular
Se ha observado bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria tras inyección parenteral, instilación tópica (irrigación ortopédica y abdominal o tratamiento local de empiema) y administración oral de aminoglucósidos. Se debe considerar la posibilidad de una parálisis respiratoria si se administran aminoglucósidos por cualquier vía, especialmente en pacientes que reciben anestesia, agentes bloqueadores neuromusculares como tubocurarina, succinilcolina, decametonio o en pacientes con hipomagnesemia, hipocalcemia o que reciban transfusiones masivas de sangre anticoagulada con citrato. Si se produce un bloqueo neuromuscular, las sales de calcio pueden revertir la parálisis respiratoria, pero puede ser necesaria la asistencia respiratoria mecánica. Se ha demostrado bloqueo neuromuscular y parálisis muscular en animales de laboratorio que recibieron altas dosis de amikacina. La amikacina no debe utilizarse en pacientes con miastenia gravis. Los aminoglucósidos deben usarse con precaución en pacientes con trastornos musculares como el parkinsonismo, ya que estos fármacos pueden agravar la debilidad muscular debido a su posible efecto tipo curare en la unión neuromuscular.

Reacciones alérgicas
El uso de amikacina en pacientes con antecedentes de alergia a los aminoglucósidos o en pacientes con daño renal subclínico o del octavo nervio inducido por la administración previa de agentes nefrotóxicos y/o ototóxicos como la estreptomicina, dihidroestreptomicina, gentamicina, tobramicina, kanamicina, neomicina, polimixina B, la colistina, la cefaloridina o la viomicina deben considerarse con precaución, ya que la toxicidad puede ser aditiva. En estos pacientes, la amikacina debe usarse solo si, en opinión del médico, las ventajas terapéuticas superan los riesgos potenciales. Las dosis grandes de amikacina administradas durante la cirugía han sido responsables de un síndrome miasténico transitorio. La inyección de sulfato de amikacina en viales contiene bisulfito de sodio, un sulfito que puede causar reacciones de tipo alérgico, que incluyen síntomas anafilácticos y episodios asmáticos con peligro de muerte o menos graves en ciertas personas susceptibles. La prevalencia general de la sensibilidad al sulfito en la población general es poco frecuente y probablemente baja. La sensibilidad al sulfito se observa con mayor frecuencia en sujetos asmáticos que en sujetos no asmáticos.

	Uso pediátrico Los aminoglucósidos deben usarse con precaución en bebés prematuros y neonatos debido a la inmadurez renal de estos pacientes y la prolongación resultante de la semivida sérica de estos medicamentos. **Otro** Los aminoglucósidos se absorben rápidamente y casi en su totalidad, cuando se administran por vía tópica, excepto en la vejiga urinaria, durante procedimientos quirúrgicos. Se han comunicado casos de sordera irreversible, insuficiencia renal y muerte por bloqueo neuromuscular tras irrigación, tanto de campos quirúrgicos extensos como pequeños, con preparaciones de aminoglucósidos. Al igual que con otros antibióticos, el uso de amikacina puede resultar en el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. Si esto ocurre, se debe instituir una terapia apropiada. Se ha informado infarto macular que a veces conduce a una pérdida permanente de la visión después de la administración intravítrea (inyección en el ojo) de amikacina. **Precauciones sobre excipientes** • Este medicamento contiene sulfitos. Puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo (sensación repentina de ahogo), especialmente en pacientes asmáticos. • Este medicamento contiene sodio. Debe tenerse en cuenta en los pacientes con una dieta baja en sodio
Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción$_2$	Uso concurrente o en serie con otros agentes neurotóxicos, ototóxicos o nefrotóxicos, en particular bacitracina, cisplatino, anfotericina B, ciclosporina, tacrolimus, cefaloridina, paromomicina, viomicina, colistimetato/colistina, vancomicina u otros aminoglucósidos deben evitarse tanto sistémicamente como tópicamente debido a la posibilidad de efectos aditivos. Se ha informado un aumento de la nefrotoxicidad después de la administración parenteral concomitante de antibióticos aminoglucósidos y cefalosporinas. El uso concomitante de cefalosporina puede elevar falsamente las determinaciones de los niveles séricos de creatinina. El riesgo de ototoxicidad aumenta cuando se usa amikacina junto con fármacos diuréticos de acción rápida, particularmente cuando el diurético se administra por vía intravenosa. Los diuréticos pueden aumentar la toxicidad de los aminoglucósidos al alterar las concentraciones de antibióticos en el suero y los tejidos. Dichos agentes incluyen furosemida y ácido etacrínico, que es en sí mismo un agente ototóxico. Puede resultar sordera irreversible. Existe un mayor riesgo de nefrotoxicidad y posible ototoxicidad cuando los aminoglucósidos se administran conjuntamente con compuestos de platino. El uso de amikacina no se recomienda en pacientes que reciben anestesia o medicamentos relajantes musculares (como anestésicos volátiles, d-tubocurarina, succinilcolina, decametonio, atracurio bromuro de rocuronio, bromuro de vecuronio) o en pacientes que reciben transfusiones masivas de sangre anticoagulada con citrato, ya que puede ocurrir un bloqueo neuromuscular y la consiguiente depresión respiratoria. Si se produce un bloqueo, las sales de calcio pueden revertir este fenómeno. La indometacina puede aumentar la concentración plasmática de amikacina en los recién nacidos. En pacientes con insuficiencia renal severa, puede ocurrir una reducción en la actividad de los aminoglucósidos con el uso concomitante de medicamentos de tipo penicilina. La mezcla in vitro de aminoglucósidos con antibióticos betalactámicos (penicilinas o cefalosporinas) puede resultar en una importante inactivación mutua. También se puede producir una reducción de la actividad sérica cuando se administra in vivo un fármaco de tipo aminoglucósido o penicilina por vías separadas. La inactivación del aminoglucósido es

<table>
<tr><td></td><td>clínicamente significativa solo en pacientes con insuficiencia renal grave. La inactivación puede continuar en muestras de líquidos corporales recogidas para analizar, obteniéndose lecturas inexactas de aminoglucósidos. Estas muestras deben manejarse adecuadamente (valoradas rápidamente, congeladas o tratadas con betalactamasas).
Existe un mayor riesgo de hipocalcemia cuando se administran aminoglucósidos con bifosfonatos.
La tiamina (vitamina B1) administrada concomitantemente puede ser destruida por el componente metabisulfito de sodio reactivo de la formulación de sulfato de amikacina.</td></tr>
<tr><td>Embarazo, fertilidad y lactancia[2]</td><td>Los aminoglucósidos pueden producir daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Atraviesan la barrera placentaria y se tienen datos de sordera congénita bilateral irreversible, en niños cuyas madres han sido tratadas con estreptomicina durante el embarazo. Aunque no se han reportado efectos adversos en el feto o los recién nacidos en mujeres embarazadas tratadas con otros aminoglucósidos, existe el potencial de daño.

En estudios de toxicidad en la reproducción en ratones y ratas, no se informaron efectos sobre la fertilidad o la toxicidad fetal. Si se usa amikacina durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se debe informar al paciente sobre el peligro potencial para el feto.
No se sabe si la amikacina se excreta en la leche humana. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir la terapia. La amikacina debe administrarse a mujeres embarazadas y bebés recién nacidos solo cuando sea claramente necesario y bajo supervisión médica. La seguridad de la amikacina en el embarazo aún no se ha establecido.</td></tr>
<tr><td>Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria[2]</td><td>No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a la aparición de algunas reacciones adversas, la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada.</td></tr>
<tr><td>Reacciones adversas[2]</td><td>Todos los aminoglucósidos tienen potencial ototóxico, nefrotóxico y neurotóxico.
El riesgo de estos efectos secundarios es mayor en pacientes con insuficiencia renal, en pacientes que reciben más dosis de las recomendadas, terapia prolongada y en pacientes tratados con otros fármacos ototóxicos o nefrotóxicos.
La frecuencia se define utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes (≥1 / 10); común (≥1 / 100 a <1/10); poco común (≥1/100 a <1/100); raro (≥1/10.000 a <1/1000); muy raros (<1/10.000): Desconocido (la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles).
<table>
<tr><th>Sistema de clasificación de órganos</th><th>Frecuencia</th><th>Evento Adverso</th></tr>
<tr><td>Infecciones e infestaciones</td><td>Poco común</td><td>Super infección o colonización con bacterias o levaduras resistentes.</td></tr>
<tr><td>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</td><td>Raras</td><td>Anemia, eosinofilia, granulocitopenia, trombocitopenia</td></tr>
<tr><td>Trastornos del sistema inmunológico</td><td>No conocida</td><td>Respuesta anafiláctica (reacción anafiláctica, shock anafiláctico y reacción anafiláctica), hipersensibilidad.</td></tr>
<tr><td>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</td><td>Raro</td><td>Hipomagnesemia</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Trastornos del sistema nervioso</td><td>Raro</td><td>Temblor, parestesia, cefalea, trastornos del equilibrio</td></tr>
<tr><td>No conocida</td><td>Paresia</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Trastornos oculares	Raro	Ceguera**, infartos retinianos
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Tinnitus, hiperacusia
	No conocida	Daño coclear sordera, sordera sensorial
Trastornos vasculares	Raro	Hipotonía, tromboflebitis
Trastornos cardíacos	Raro	Taquicardia y miocarditis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	No conocida	Apnea, broncoespasmo
Desórdenes gastrointestinales	Poco común	Vómitos, náuseas
Trastornos hepatobiliares	Raro	Elevación de las enzimas hepáticas en plasma (SGOT, SGPT, LDH, fosfatasa alcalina y bilirrubina)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Poco común	Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.	Raro	Prurito, urticaria, artralgia, mioquimia.
Trastornos renales y urinarios.	Común	Nefrotoxicidad, oliguria
	No conocida	Aumento de la creatinina sérica, albuminuria, azotemia, glóbulos rojos en la orina, glóbulos blancos en la orina, células en la orina. Fallo renal agudo
Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio	Raro	Fiebre
	No conocida	Dolor en el lugar de la inyección **

* Los cambios en la función renal generalmente son reversibles al final de la terapia.
** La amikacina no está destinada para la administración al cuerpo vítreo. Cuando se inyectó amikacina directamente en el ojo, se observaron maculopatías, que en ocasiones llevaron a la pérdida completa de la visión.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos renales y del tracto urinario

La nefrotoxicidad se manifiesta como un aumento de la excreción de los epitelios de los túbulos, cilindruria, aumento de la excreción de microglobulina β2, excreción de enzimas a través de la orina (por ejemplo, alanina aminopeptidasa, glutamina transferasa, β-galactosidasa, N-acetil-glucosaminidasa), endemia, disminución en la osmolaridad de la orina, aumento en nitrógeno ureico en sangre y creatinina sérica, disminución del aclaramiento de creatinina. En caso de irritaciones leves (albúmina, eritrocitos, leucocitos o cilindros en la orina) se debe aumentar la ingesta de líquidos.
Después de la interrupción del fármaco, la insuficiencia renal suele ser reversible. Al igual que con todos los aminoglucósidos, ha habido informes de nefrotoxicidad e insuficiencia renal aguda después de la aprobación de amikacina.

Trastornos del oído y el laberinto.

Las reacciones ototóxicas que afectan al octavo nervio craneal ocurren en aproximadamente el 0,5 a 5% de los pacientes tratados. Esto puede implicar una función vestibular o coclear. Cuando se trata con amikacina, se debe prestar especial atención al daño coclear. Estos se manifiestan como tinnitus, presión en los oídos y, en principio, simplemente como una disminución audiométricamente detectable de las percepciones acústicas en el rango de alta frecuencia (> 4000 Hertz) por encima del rango del habla. Sin embargo, la pérdida de

	audición puede convertirse en sordera irreversible completa a pesar de la interrupción del aminoglucósido. Los trastornos vestibulares se manifiestan en los síntomas iniciales, como mareos, náuseas y vómitos. En el examen clínico suele detectarse un nistagmo. A la primera señal de trastornos de la audición o del equilibrio, debe interrumpirse el tratamiento con amikacina. Trastorno del sistema nervioso. Bloqueos neuromusculares: los riesgos específicos son muy raros cuando se toman aminoglucósidos. La aparición de bloqueo neuromuscular, que puede conducir a un paro respiratorio, puede ocurrir especialmente con la administración intrapleural o intraperitoneal. Las propiedades de bloqueo neuromuscular de los aminoglucósidos se ven aumentadas por la inhalación de narcóticos o relajantes musculares o fármacos similares al curare. Particularmente en riesgo son los pacientes con miastenia gravis. La paresia respiratoria requiere respiración artificial. Además, la aplicación de sales de potasio puede considerarse como una contramedida. Trastornos del sistema inmunológico Debido al contenido de sulfito, puede provocar reacciones de hipersensibilidad que pueden manifestarse como vómitos, diarrea, respiración sibilante, ataque agudo de asma, alteración de la conciencia o shock en casos individuales, especialmente en el asma bronquial. Estas reacciones pueden variar ampliamente de manera individual y pueden llevar a condiciones que amenazan la vida.
Sobredosis$_2$	En caso de sobredosis existe un riesgo general de reacciones nefro-, oto- y neurotóxicas (bloqueo neuromuscular). El bloqueo neuromuscular con parada respiratoria requiere un tratamiento adecuado que incluya la aplicación de calcio iónico (por ejemplo, como gluconato o lactobionato en solución al 10-20%). En caso de sobredosis o reacción tóxica, la diálisis peritoneal o la hemodiálisis ayudarán a la eliminación de amikacina de la sangre. Los niveles de amikacina también se reducen durante la hemofiltración arteriovenosa continua. En el recién nacido, también se puede considerar la exanguinotransfusión.
Propiedades Farmacológicas	
Propiedades Farmacodinámicas$_2$	El sulfato de amikacina es un antibiótico aminoglucósido activo frente a un amplio espectro de organismos Gram negativos, como *Pseudomonas* spp, *Escherichia coli*, *Proteus* spp indólicos positivos e indólicos negativos, *Klebsiella-Enterobacter- Serratia* spp*, Salmonella, Shigella, Minea-Herellae, Citrobacter Freundii* y *Providencia* spp. Muchas cepas de estos organismos Gram negativos resistentes a la gentamicina y tobramicina pueden mostrar sensibilidad a la amikacina in vitro. El principal organismo Gram positivo sensible a la amikacina es *Staphylococcus aureus*, incluidas las cepas resistentes a la meticilina. La amikacina tiene cierta actividad frente a otros organismos Gram positivos, como ciertas cepas de *Streptococcus pyogenes, Enterococos y Diplococcus pneumoniae.*
Propiedades farmacocinéticas$_2$	Amikacina se absorbe rápidamente tras la inyección intramuscular. Los niveles séricos máximos de aproximadamente 11 mg/L y 23 mg/L se alcanzan una hora después de las dosis intramusculares de 250 mg y 500 mg respectivamente. Los niveles 10 horas después de la inyección son del orden de 0,3 mg/L y 2,1 mg/L respectivamente. El 20% o menos se une a las proteínas y las concentraciones séricas permanecen en el rango bactericida para los organismos sensibles durante 10 a 12 horas. Amikacina se difunde fácilmente a través de los fluidos extracelulares y se excreta en la orina sin cambios, principalmente por filtración glomerular. La vida media en individuos con funciones renales normales es de dos a tres horas. Tras la administración intramuscular de una dosis de 250 mg, aproximadamente el 65% se excreta en seis horas y el 91% en 24 horas. Las concentraciones urinarias son en promedio

	563 mg/L en las primeras 6 horas y 163 mg/L durante 6 a 12 horas. Las concentraciones medias en orina después de una dosis intramuscular de 500 mg tienen un promedio de 832 mg/L en las primeras seis horas. Las dosis únicas de 500 mg administradas a adultos normales como infusión intravenosa durante un período de 30 minutos producen una concentración sérica máxima media de 38 mg/L al final de la infusión. Las infusiones repetidas no producen acumulación del fármaco. Se ha encontrado Amikacina en el líquido cefalorraquídeo, en el líquido pleural, en el líquido amniótico y en la cavidad peritoneal tras la administración parenteral. Los datos de los ensayos de dosis diarias múltiples muestran que los niveles de líquido cefalorraquídeo en lactantes normales son aproximadamente del 10 al 20% de las concentraciones séricas y pueden alcanzar el 50% en la meningitis. **Administración intramuscular e intravenosa** En los neonatos, y especialmente en los prematuros, la eliminación renal de la amikacina es reducida. En un único estudio en recién nacidos (de 1 a 6 días de edad postnatal) agrupados según el peso al nacer (<2000, 2000-3000 y >3000 g), la amikacina se administró por vía intramuscular y/o intravenosa a una dosis de 7,5 mg/kg. El aclaramiento en neonatos >3000 g fue de 0,84 mL/min/kg y la vida media terminal fue de unas 7 horas. En este grupo, el volumen de distribución inicial y el volumen de distribución en estado estable fue de 0,3 mL/kg y 0,5 mg/kg, respectivamente. En los grupos con menor peso al nacer el aclaramiento/kg fue menor y la vida media más larga. Las dosis repetidas cada 12 horas en todos los grupos mencionados no demostraron acumulación después de 5 días.
Datos Preclínicos de Seguridad[2]	No hay más información relevante.
Datos Farmacéuticos	
Lista de excipientes	Citrato de sodio Metabisulfito de sodio Ácido sulfúrico / hidróxido de sodio c.s.p. Agua para inyección c.s.p.
Incompatibilidades[2]	Ninguna
Periodo de validez	24 meses
Precauciones especiales de conservación	Consérvese a temperatura inferior a 30°C
Modo de preparación	Una ampolla puede diluirse en 100 mL de cloruro de sodio al 9% o dextrosa al 5%. Esta solución mantiene su estabilidad por 24 horas a temperatura ambiente inferior a 30ºC.
Naturaleza y contenido del envase	Ampolla incolora de vidrio tipo I de 2 mL
Fecha de revisión de la monografía	**04.02.2021**
Referencias Bibliográficas	1. Comisión revisora. Sala especializada de medicamentos y productos biológicos. Acta No. 15 del 30 de abril de 1999. Numeral 2.5. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/1266729/ceracta15-99.pdf/8f544d39-4d78-2604-5c69-f4e26bea12ac?t=1562121695504 2. Comisión revisora. Sala especializada de medicamentos y productos biológicos. Acta No. 20 de 2019. Numeral 3.1.9.7. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/1192610/Acta-No-20-de-2019-SEM.pdf 3. Gov.UK. Guidance. Find product information about medicines. Search for information about medicines including patient information leaflets (PILs), details on how the medicine can be used (SmPCs) and scientific reports (PARs). Medicines & Healthcare productos Regulatory Agency (MHRA). Summary of product characteristics. Amikin Injection 100

	mg/2mL. Disponible en: https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/040835c5313f404a324a73fb0674b88c26f5a29c 4. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_en.pdf

Histórico control de cambios Vitalis S.A.C.I.

Fecha	Versión	Tipo de Cambio	Responsable	Descripción
29.03.2021	1	Aprobación	**Luz Adriana Aristizábal, M.D**	Aprobación
04.02.2021	1	Creación	**Katalina Rodríguez**	Elaboración IPP de acuerdo con acta INVIMA

Información Para Prescribir
Amikacina 500 mg/2 mL

Ítem	Descripción
Nombre del medicamento	Amikacina 500 mg/2 mL
Composición	Cada ampolla de 2 mL contiene: Amikacina sulfato, equivalente a Amikacina Base 500 mg. Excipientes c.s.p.
Forma farmacéutica	Solución inyectable
Clasificación terapéutica	Grupo terapéutico (código ATC): J01GB06: Otros aminoglucósidos.
Vía de administración	I.M. / I.V.
Datos Clínicos	
Indicaciones[1]	Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la amikacina
Dosis y Posología[1]	La inyección de sulfato de amikacina se puede administrar por vía intramuscular o intravenosa. La amikacina no debe ser premezclada físicamente con otros medicamentos, sino que debe administrarse por separado de acuerdo con la dosis y la vía recomendada. El peso corporal previo al tratamiento del paciente debe obtenerse para calcular la dosis correcta. El estado de la función renal se debe estimar midiendo la concentración de creatinina en suero o calculando la tasa de aclaramiento de creatinina endógena. El nitrógeno ureico en sangre (BUN) es mucho menos confiable para este propósito. La reevaluación de la función renal debe realizarse periódicamente durante la terapia. Siempre que sea posible, las concentraciones de amikacina en suero deben medirse para asegurar niveles adecuados, pero no excesivos. Es deseable medir las concentraciones séricas máximas y mínimas de forma intermitente durante la terapia. Se deben evitar las concentraciones máximas (30-90 minutos después de la inyección) por encima de 35 mcg/mL y concentraciones mínimas (justo antes de la siguiente dosis) por encima de 10 mcg/mL. La dosis debe ajustarse como se indica. En pacientes con función renal normal, se puede usar una dosis diaria; las concentraciones máximas en estos casos pueden exceder los 35 mcg/mL. Para la mayoría de las infecciones, se prefiere la vía intramuscular, pero en infecciones potencialmente mortales, o en pacientes en los que no es factible la inyección intramuscular, se puede usar la vía intravenosa, ya sea en bolo lento (2 a 3 minutos) o en infusión (0.25% en 30 minutos). **Administración intramuscular e intravenosa** A la dosis recomendada, las infecciones no complicadas debidas a organismos sensibles deben responder a la terapia dentro de las 24 a 48 horas. Si la respuesta clínica no ocurre dentro de los tres a cinco días, se debe considerar una terapia alternativa. Si es necesario, los diluyentes adecuados para uso intravenoso son: Solución salina normal, 5% de dextrosa en agua. Una vez que el producto se haya diluido, la solución debe utilizarse lo antes posible. **Adultos y niños mayores de 12 años.** La dosis intramuscular o intravenosa recomendada para adultos y adolescentes con función renal normal (aclaramiento de creatinina ≥50 ml / min) es de 15 mg/kg/ día, que puede administrarse como una dosis diaria única o dividida en 2 dosis iguales, es decir, 7,5mg/kg cada 12 h. La dosis diaria total no debe exceder 1,5 g. En endocarditis y en pacientes neutropénicos febriles, la dosificación debe realizarse dos veces al día, ya que no hay datos suficientes para respaldar la administración una vez al día.

	Niños de 4 semanas a 12 años. La dosis intramuscular o intravenosa recomendada (infusión intravenosa lenta) en niños con función renal normal es de 15-20 mg/kg/día, que puede administrarse como 15-20 mg/kg, una vez al día; o como 7,5 mg/kg cada 12 h. En endocarditis y en pacientes neutropénicos febriles, la dosis debe ser dos veces al día, ya que no hay datos suficientes para respaldar una dosis una vez al día. **Neonatos** Una dosis de carga inicial de 10 mg/kg seguida de 7.5 mg/kg cada 12 h. **Bebés prematuros** La dosis recomendada en prematuros es de 7,5 mg / kg cada 12 horas. La duración habitual del tratamiento es de 7 a 10 días. La dosis diaria total por todas las vías de administración no debe exceder los 15-20 mg / kg / día. En infecciones difíciles y complicadas en las que se considera un tratamiento de más de 10 días, se debe volver a evaluar el uso de amikacina sulfato inyectable y si se continúa, se debe monitorizar la función renal, auditiva y vestibular, así como los niveles séricos de amikacina. Si no se produce una respuesta clínica definitiva dentro de los 3 a 5 días, la terapia debe interrumpirse y el patrón de susceptibilidad a los antibióticos del organismo invasor debe volver a controlarse. El hecho de que la infección no responda puede deberse a la resistencia del organismo o a la presencia de focos sépticos que requieren drenaje quirúrgico. Administración intravenosa: la solución se administra a adultos durante un período de 30 a 60 minutos. Recomendación específica para la administración intravenosa. En pacientes pediátricos, la cantidad de diluyentes utilizados dependerá de la cantidad de amikacina tolerada por el paciente. Normalmente, la solución debe infundirse durante un período de 30 a 60 minutos. Los bebés deben recibir una infusión de 1 a 2 horas. **Adulto Mayor** La amikacina se excreta por vía renal, la función renal debe evaluarse siempre que sea posible y la dosis ajustada como se describe en la función renal deteriorada. En infecciones potencialmente mortales y / o aquellas causadas por *pseudomonas*, la dosis para adultos puede aumentarse a 500 mg cada ocho horas, pero nunca debe exceder de 1,5 g / día ni administrarse durante un período superior a 10 días. Infecciones del tracto urinario: (aparte de las infecciones por *pseudomonas*) 7.5 mg / kg / día en dos dosis divididas igualmente (equivalente a 250 mg dos veces al día en adultos). Como la actividad de la amikacina aumenta al aumentar el pH, se puede administrar un agente alcalinizante urinario al mismo tiempo. Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal reflejada por el aclaramiento de creatinina a menos de 50 mL / min, la administración de la dosis diaria total recomendada de amikacina en dosis diarias únicas no es deseable, ya que estos pacientes tendrán una exposición prolongada a concentraciones mínimas elevadas. Para los pacientes con insuficiencia renal que reciben una dosificación diaria dos o tres veces al día, siempre que sea posible, las concentraciones séricas de amikacina deben controlarse mediante procedimientos de ensayo apropiados. Las dosis deben ajustarse en pacientes con insuficiencia renal ya sea administrando dosis normales a intervalos prolongados o administrando dosis reducidas a intervalos fijos. Ambos métodos se basan en el aclaramiento de creatinina del paciente o en los valores de creatinina sérica, ya que se ha encontrado que se correlacionan con las vidas medias de los aminoglucósidos en pacientes con función renal disminuida. Estos esquemas de dosificación deben usarse junto con las observaciones clínicas y de laboratorio del paciente y deben modificarse según sea necesario, incluida la modificación cuando se realiza la diálisis.

Dosis normal en intervalos prolongados entre dosis: si la tasa de aclaramiento de creatinina no está disponible y la condición del paciente es estable, un intervalo de dosificación en horas para la dosis única normal (es decir, lo que se administraría a pacientes con función renal normal en un horario de dos veces al día, 7.5 mg / kg), puede ser calculada multiplicando el valor de la creatinina sérica del paciente por 9. Por ejemplo, si el paciente tiene una concentración sérica de creatinina de 2 mg /100 ml, la dosis única recomendada (7,5 mg/Kg) debe administrarse cada 18 horas.

Tabla 1.

Concentración de creatinina en suero (mg/100 ml)		Intervalo entre dosis de amikacina de 7,5 mg / kg IM (horas)
1.5	**X9=**	13.5
2		18
2.5		22.5
3		27.5
3.5		31.5
4		36
4.5		40.5
5		45
5.5		49.5
6		54

Como la función renal puede alterarse apreciablemente durante la terapia, la creatinina sérica debe revisarse con frecuencia y el régimen de dosificación debe modificarse según sea necesario.

Dosis reducida con intervalos de tiempo fijos entre la dosificación: cuando la función renal está alterada y es deseable administrar una inyección de sulfato de amikacina en un intervalo de tiempo fijo, la dosis debe reducirse. En estos pacientes, las concentraciones séricas de amikacina deben medirse para asegurar que la administración es exacta, y para evitar concentraciones séricas excesivas. Si las determinaciones de los análisis de suero no están disponibles y la condición del paciente es estable, los valores de aclaramiento de creatinina y creatinina en suero son los indicadores más fácilmente disponibles del grado de insuficiencia renal para usar como guía para la dosificación. Primero, se inicia el tratamiento administrando una dosis normal de 7,5 mg/Kg, como dosis de carga. Esta dosis es la misma que se le administraría a un paciente con función renal normal. Para determinar las dosis de mantenimiento administrada cada 12 horas, la dosis de carga debe reducirse en proporción a la reducción de la tasa de aclaramiento de creatinina del paciente



Una forma alternativa de determinar la dosis reducida a intervalos de 12 horas, para pacientes que tienen valores de creatinina sérica conocidos, es dividir la dosis normal recomendada por el valor de creatinina sérica. Estos esquemas de dosificación no son normas rígidas, pero sirven como guía de dosificación cuando no es viable la medición de los niveles de amikacina sérica.

	Forma de administración Vía intramuscular e intravenosa (exclusivamente perfusión intravenosa lenta, 30-60 minutos). No se debe administrar por vía intravenosa directa. Administración intravenosa (perfusión lenta) se debe diluir antes de usar (ver sección modo de preparación).
Contraindicaciones[1]	• Hipersensibilidad a amikacina o a alguno de los excipientes • Se puede contraindicar su uso en pacientes con historial de hipersensibilidad o reacciones graves a aminoglucósidos al tenerse conocimiento de reacciones cruzadas de estos pacientes a esta clase de fármacos • Miastenia gravis.
Precauciones y advertencias[1]	Los pacientes deben estar bien hidratados durante el tratamiento con amikacina. Se debe tener precaución a pacientes con insuficiencia renal preexistente, daño auditivo o vestibular preexistente y con disminución de la filtración glomerular. Los pacientes tratados con aminoglucósidos parenterales deben estar bajo una estrecha observación clínica debido a la posible ototoxicidad y nefrotoxicidad asociadas con su uso. No se ha establecido la seguridad para los períodos de tratamiento de más de 14 días. Si se espera que la terapia dure siete días o más en pacientes con insuficiencia renal, o 10 días en otros pacientes, se debe obtener un audiograma previo al tratamiento y repetirlo durante la terapia. **Toxicidad renal** Los aminoglucósidos son potencialmente nefrotóxicos. La toxicidad renal es independiente de la concentración pico obtenida en el plasma (Cmáx). El riesgo de nefrotoxicidad es mayor en pacientes con insuficiencia renal y en aquellos que reciben dosis más altas, o en aquellos cuya terapia es prolongada. Los pacientes deben estar bien hidratados durante el tratamiento y la función renal debe evaluarse con los métodos habituales antes de comenzar la terapia y diariamente durante el tratamiento. Se requiere una reducción de la dosis si se presenta evidencia de disfunción renal, como la presencia de cilindros urinarios, glóbulos blancos o rojos, albuminuria, disminución del aclaramiento de creatinina, disminución de la gravedad específica de la orina, aumento de BUN, creatinina sérica u oliguria. Si la azotemia aumenta, o si se produce una disminución progresiva de la producción urinaria, el tratamiento debe interrumpirse. Los pacientes ancianos pueden tener una función renal reducida que puede no ser evidente en las pruebas de detección de rutina como BUN o creatinina sérica. Una determinación de aclaramiento de creatinina puede ser más útil. El monitoreo de la función renal en pacientes ancianos durante el tratamiento con aminoglucósidos es particularmente importante. La función renal y del octavo nervio craneal se debe monitorear de cerca, especialmente en pacientes con insuficiencia renal conocida o presunta al inicio de la terapia, y también en aquellos cuya función renal es inicialmente normal pero que desarrollan signos de disfunción renal durante la terapia. Las concentraciones séricas de amikacina deben controlarse cuando sea posible para asegurar niveles adecuados y evitar niveles potencialmente tóxicos. La orina debe examinarse para determinar la disminución de la gravedad específica, el aumento de la excreción de proteínas y la presencia de células o cilindros. El nitrógeno ureico en sangre, la creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina deben medirse periódicamente. Deben obtenerse audiogramas en serie cuando sea posible en pacientes con edad suficiente para ser examinados, particularmente en pacientes de alto riesgo. La evidencia de ototoxicidad (mareos, vértigo, tinnitus, rugido en los oídos y pérdida de la audición) o nefrotoxicidad requiere la interrupción del fármaco o ajuste de la dosis. Se debe evitar el uso concurrente y / o secuencial, oral o tópico de otros productos neurotóxicos o nefrotóxicos, en particular bacitracina, cisplatino, anfotericina B, cefaloridina, paromomicina, viomicina, polimixina B, colistina, vancomicina u otros

	aminoglucósidos. Otros factores que pueden aumentar el riesgo de toxicidad son la edad avanzada y la deshidratación. Los pacientes que padecen insuficiencia renal preexistente deben evaluarse con los métodos habituales antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Las dosis diarias deben reducirse y / o el intervalo entre las dosis debe prolongarse de acuerdo con las concentraciones séricas de creatinina para evitar la acumulación de niveles anormalmente altos en la sangre y para minimizar el riesgo de ototoxicidad. El control regular de la concentración de fármaco en suero y de la función renal es particularmente importante en pacientes ancianos, que pueden tener una función renal reducida que puede no ser evidente en los resultados de las pruebas de detección de rutina, es decir, urea en sangre y creatinina sérica. **Neuro / ototoxicidad** La neurotoxicidad, manifestada como ototoxicidad vestibular y / o bilateral, puede ocurrir en pacientes tratados con aminoglucósidos. El riesgo de ototoxicidad inducida por aminoglucósidos es mayor en pacientes con insuficiencia renal y en aquellos que reciben dosis altas, o en aquellos cuya terapia se prolonga durante 5 a 7 días de tratamiento, incluso en pacientes sanos. La sordera de alta frecuencia usualmente ocurre primero y puede ser detectada solo por pruebas audiométricas. El vértigo puede ocurrir y puede ser evidencia de lesión vestibular. Otras manifestaciones de neurotoxicidad pueden incluir entumecimiento, hormigueo en la piel, espasmos musculares y convulsiones. El riesgo de ototoxicidad debido a los aminoglucósidos aumenta con el grado de exposición a concentraciones séricas altas o persistentemente altas. Los pacientes que desarrollan daño coclear o vestibular pueden no tener síntomas durante la terapia para advertirles que desarrollan toxicidad en el octavo nervio y bilaterales irreversibles totales o parciales. Sordera o vértigo incapacitante pueden ocurrir después de que se haya suspendido el medicamento. La ototoxicidad inducida por aminoglucósidos suele ser irreversible. **Toxicidad neuromuscular** Se ha observado bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria tras inyección parenteral, instilación tópica (irrigación ortopédica y abdominal o tratamiento local de empiema) y administración oral de aminoglucósidos. Se debe considerar la posibilidad de una parálisis respiratoria si se administran aminoglucósidos por cualquier vía, especialmente en pacientes que reciben anestesia, agentes bloqueadores neuromusculares como tubocurarina, succinilcolina, decametonio o en pacientes con hipomagnesemia, hipocalcemia o que reciban transfusiones masivas de sangre anticoagulada con citrato. Si se produce un bloqueo neuromuscular, las sales de calcio pueden revertir la parálisis respiratoria, pero puede ser necesaria la asistencia respiratoria mecánica. Se ha demostrado bloqueo neuromuscular y parálisis muscular en animales de laboratorio que recibieron altas dosis de amikacina. La amikacina no debe utilizarse en pacientes con miastenia gravis. Los aminoglucósidos deben usarse con precaución en pacientes con trastornos musculares como el parkinsonismo, ya que estos fármacos pueden agravar la debilidad muscular debido a su posible efecto tipo curare en la unión neuromuscular. **Reacciones alérgicas** El uso de amikacina en pacientes con antecedentes de alergia a los aminoglucósidos o en pacientes con daño renal subclínico o del octavo nervio inducido por la administración previa de agentes nefrotóxicos y/o ototóxicos como la estreptomicina, dihidroestreptomicina, gentamicina, tobramicina, kanamicina, neomicina, polimixina B, la colistina, la cefaloridina o la viomicina deben considerarse con precaución, ya que la toxicidad puede ser aditiva. En estos pacientes, la amikacina debe usarse solo si, en opinión del médico, las ventajas terapéuticas superan los riesgos potenciales. Las dosis grandes de amikacina administradas durante la cirugía han sido responsables de un síndrome miasténico transitorio. La inyección de sulfato de amikacina en viales contiene bisulfito de sodio, un sulfito que puede causar reacciones de tipo alérgico, que incluyen síntomas anafilácticos y episodios asmáticos con peligro de muerte o menos graves en ciertas personas susceptibles. La prevalencia general de la sensibilidad al sulfito en la

	población general es poco frecuente y probablemente baja. La sensibilidad al sulfito se observa con mayor frecuencia en sujetos asmáticos que en sujetos no asmáticos. **Uso pediátrico** Los aminoglucósidos deben usarse con precaución en bebés prematuros y neonatos debido a la inmadurez renal de estos pacientes y la prolongación resultante de la semivida sérica de estos medicamentos. **Otro** Los aminoglucósidos se absorben rápidamente y casi en su totalidad, cuando se administran por vía tópica, excepto en la vejiga urinaria, durante procedimientos quirúrgicos. Se han comunicado casos de sordera irreversible, insuficiencia renal y muerte por bloqueo neuromuscular tras irrigación, tanto de campos quirúrgicos extensos como pequeños, con preparaciones de aminoglucósidos. Al igual que con otros antibióticos, el uso de amikacina puede resultar en el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. Si esto ocurre, se debe instituir una terapia apropiada. Se ha informado infarto macular que a veces conduce a una pérdida permanente de la visión después de la administración intravítrea (inyección en el ojo) de amikacina. **Precauciones sobre excipientes** • Este medicamento contiene sodio. Debe tenerse en cuenta en los pacientes con una dieta baja en sodio. • Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo (sensación repentina de ahogo), porque contiene metabisulfito.
Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción[1]	Uso concurrente o en serie con otros agentes neurotóxicos, ototóxicos o nefrotóxicos, en particular bacitracina, cisplatino, anfotericina B, ciclosporina, tacrolimus, cefaloridina, paromomicina, viomicina, colistimetato/colistina, vancomicina u otros aminoglucósidos deben evitarse tanto sistémicamente como tópicamente debido a la posibilidad de efectos aditivos. Se ha informado un aumento de la nefrotoxicidad después de la administración parenteral concomitante de antibióticos aminoglucósidos y cefalosporinas. El uso concomitante de cefalosporina puede elevar falsamente las determinaciones de los niveles séricos de creatinina. El riesgo de ototoxicidad aumenta cuando se usa amikacina junto con fármacos diuréticos de acción rápida, particularmente cuando el diurético se administra por vía intravenosa. Los diuréticos pueden aumentar la toxicidad de los aminoglucósidos al alterar las concentraciones de antibióticos en el suero y los tejidos. Dichos agentes incluyen furosemida y ácido etacrínico, que es en sí mismo un agente ototóxico. Puede resultar sordera irreversible. Existe un mayor riesgo de nefrotoxicidad y posible ototoxicidad cuando los aminoglucósidos se administran conjuntamente con compuestos de platino. El uso de amikacina no se recomienda en pacientes que reciben anestesia o medicamentos relajantes musculares (como anestésicos volátiles, d-tubocurarina, succinilcolina, decametonio, atracurio bromuro de rocuronio, bromuro de vecuroni) o en pacientes que reciben transfusiones masivas de sangre anticoagulada con citrato, ya que puede ocurrir un bloqueo neuromuscular y la consiguiente depresión respiratoria. Si se produce un bloqueo, las sales de calcio pueden revertir este fenómeno. La indometacina puede aumentar la concentración plasmática de amikacina en los recién nacidos. En pacientes con insuficiencia renal severa, puede ocurrir una reducción en la actividad de los aminoglucósidos con el uso concomitante de medicamentos de tipo penicilina. La mezcla in vitro de aminoglucósidos con antibióticos betalactámicos (penicilinas o cefalosporinas) puede resultar en una importante inactivación mutua. También se puede producir una reducción de la actividad sérica cuando se administra in vivo un fármaco de tipo aminoglucósido o penicilina por vías separadas. La inactivación del aminoglucósido es clínicamente significativa solo en pacientes con insuficiencia renal grave. La inactivación

<table>
<tr><td></td><td>puede continuar en muestras de líquidos corporales recogidas para analizar, obteniéndose lecturas inexactas de aminoglucósidos. Estas muestras deben manejarse adecuadamente (valoradas rápidamente, congeladas o tratadas con βlactamasas).
Existe un mayor riesgo de hipocalcemia cuando se administran aminoglucósidos con bifosfonatos.
La tiamina (vitamina B1) administrada concomitantemente puede ser destruida por el componente metabisulfito de sodio reactivo de la formulación de sulfato de amikacina.</td></tr>
<tr><td>Embarazo, fertilidad y lactancia[1]</td><td>Los aminoglucósidos pueden producir daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Atraviesan la barrera placentaria y se tienen datos de sordera congénita bilateral irreversible, en niños cuyas madres han sido tratadas con estreptomicina durante el embarazo. Aunque no se han reportado efectos adversos en el feto o los recién nacidos en mujeres embarazadas tratadas con otros aminoglucósidos, existe el potencial de daño.

En estudios de toxicidad en la reproducción en ratones y ratas, no se informaron efectos sobre la fertilidad o la toxicidad fetal. Si se usa amikacina durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se debe informar al paciente sobre el peligro potencial para el feto.
No se sabe si la amikacina se excreta en la leche humana. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir la terapia. La amikacina debe administrarse a mujeres embarazadas y bebés recién nacidos solo cuando sea claramente necesario y bajo supervisión médica. La seguridad de la amikacina en el embarazo aún no se ha establecido.</td></tr>
<tr><td>Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria[1]</td><td>No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a la aparición de algunas reacciones adversas, la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada.</td></tr>
<tr><td>Reacciones adversas[1]</td><td>Todos los aminoglucósidos tienen potencial ototóxico, nefrotóxico y neurotóxico.
El riesgo de estos efectos secundarios es mayor en pacientes con insuficiencia renal, en pacientes que reciben más dosis de las recomendadas, terapia prolongada y en pacientes tratados con otros fármacos ototóxicos o nefrotóxicos.
La frecuencia se define utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes (≥1 / 10); común (≥1 / 100 a <1/10); poco común (≥1/100 a <1/100); raro (≥1/10.000 a <1/1000); muy raros (<1/10.000): Desconocido (la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles).
<table>
<tr><th>Sistema de clasificación de órganos</th><th>Frecuencia</th><th>Evento Adverso</th></tr>
<tr><td>Infecciones e infestaciones</td><td>Poco común</td><td>Super infección o colonización con bacterias o levaduras resistentes.</td></tr>
<tr><td>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</td><td>Raras</td><td>Anemia, eosinofilia, granulocitopenia, trombocitopenia</td></tr>
<tr><td>Trastornos del sistema inmunológico</td><td>No conocida</td><td>Respuesta anafiláctica (reacción anafiláctica, shock anafiláctico y reacción anafiláctica), hipersensibilidad.</td></tr>
<tr><td>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</td><td>Raro</td><td>Hipomagnesemia</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Trastornos del sistema nervioso</td><td>Raro</td><td>Temblor, parestesia, cefalea, trastornos del equilibrio</td></tr>
<tr><td>No conocida</td><td>Paresia</td></tr>
<tr><td>Trastornos oculares</td><td>Raro</td><td>Ceguera**, infartos retinianos</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Trastornos del oído y del laberinto	Común No conocida	Tinnitus, hiperacusia Daño coclear sordera, sordera sensorial
Trastornos vasculares	Raro	Hipotonía, tromboflebitis
Trastornos cardíacos	Raro	Taquicardia y miocarditis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	No conocida	Apnea, broncoespasmo
Desórdenes gastrointestinales	Poco común	Vómitos, náuseas
Trastornos hepatobiliares	Raro	Elevación de las enzimas hepáticas en plasma (SGOT, SGPT, LDH, fosfatasa alcalina y bilirrubina)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Poco común	Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.	Raro	Prurito, urticaria, artralgia, mioquimia.
Trastornos renales y urinarios.	Común	Nefrotoxicidad, oliguria
	No conocida	Aumento de la creatinina sérica, albuminuria, azotemia, glóbulos rojos en la orina, glóbulos blancos en la orina, células en la orina. Fallo renal agudo
Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio	Raro	Fiebre
	No conocida	Dolor en el lugar de la inyección **

* Los cambios en la función renal generalmente son reversibles al final de la terapia.
** La amikacina no está destinada para la administración al cuerpo vítreo. Cuando se inyectó amikacina directamente en el ojo, se observaron maculopatías, que en ocasiones llevaron a la pérdida completa de la visión.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Trastornos renales y del tracto urinario
La nefrotoxicidad se manifiesta como un aumento de la excreción de los epitelios de los túbulos, cilindruria, aumento de la excreción de microglobulina β2, excreción de enzimas a través de la orina (por ejemplo, alanina aminopeptidasa, glutamina transferasa, β-galactosidasa, N-acetil-glucosaminidasa), endemia, disminución en la osmolaridad de la orina, aumento en nitrógeno ureico en sangre y creatinina sérica, disminución del aclaramiento de creatinina. En caso de irritaciones leves (albúmina, eritrocitos, leucocitos o cilindros en la orina) se debe aumentar la ingesta de líquidos.
Después de la interrupción del fármaco, la insuficiencia renal suele ser reversible. Al igual que con todos los aminoglucósidos, ha habido informes de nefrotoxicidad e insuficiencia renal aguda después de la aprobación de amikacina.

Trastornos del oído y el laberinto.
Las reacciones ototóxicas que afectan al octavo nervio craneal ocurren en aproximadamente el 0,5 a 5% de los pacientes tratados. Esto puede implicar una función vestibular o coclear. Cuando se trata con amikacina, se debe prestar especial atención al daño coclear. Estos se manifiestan como tinnitus, presión en los oídos y, en principio,

	simplemente como una disminución audiométricamente detectable de las percepciones acústicas en el rango de alta frecuencia (> 4000 Hertz) por encima del rango del habla. Sin embargo, la pérdida de audición puede convertirse en sordera irreversible completa a pesar de la interrupción del aminoglucósido. Los trastornos vestibulares se manifiestan en los síntomas iniciales, como mareos, náuseas y vómitos. En el examen clínico suele detectarse un nistagmo. A la primera señal de trastornos de la audición o del equilibrio, debe interrumpirse el tratamiento con amikacina. **Trastorno del sistema nervioso.** Bloqueos neuromusculares: Los riesgos específicos son muy raros cuando se toman aminoglucósidos. La aparición de bloqueo neuromuscular, que puede conducir a un paro respiratorio, puede ocurrir especialmente con la administración intrapleural o intraperitoneal. Las propiedades de bloqueo neuromuscular de los aminoglucósidos se ven aumentadas por la inhalación de narcóticos o relajantes musculares o fármacos similares al curare. Particularmente en riesgo son los pacientes con miastenia gravis. La paresia respiratoria requiere respiración artificial. Además, la aplicación de sales de potasio puede considerarse como una contramedida. **Trastornos del sistema inmunológico** Debido al contenido de sulfito, puede provocar reacciones de hipersensibilidad que pueden manifestarse como vómitos, diarrea, respiración sibilante, ataque agudo de asma, alteración de la conciencia o shock en casos individuales, especialmente en el asma bronquial. Estas reacciones pueden variar ampliamente de manera individual y pueden llevar a condiciones que amenazan la vida.
Sobredosis[2]	**Síntomas** Los síntomas más característicos de la sobredosificación de aminoglucósidos son la aparición de sordera y/o alteraciones del equilibrio, insuficiencia renal y parálisis respiratoria. **Tratamiento de emergencia y antídotos** Tratamiento de sostén. No se recomienda el empleo de diuréticos, especialmente del tipo de la furosemida, ya que podría agravar el proceso de insuficiencia renal. En caso de bloqueo neuromuscular intenso, puede ser útil la administración intravenosa de sales de calcio, aunque puede ser precisa la ventilación mecánica. Aunque la hemodiálisis puede ayudar a eliminar el exceso de antibiótico de la sangre, resulta al menos tan útil la administración de carbenicilina o ticarcilina (12-20 g/día, iv), ya que estas penicilinas inactivan in vivo a los antibióticos aminoglucósidos. También pueden reducirse los niveles de fármaco por medio de hemofiltración arteriovenosa continua. En neonatos puede considerarse la posibilidad de transfusión exsanguínea
Propiedades Farmacológicas	
Propiedades Farmacodinámicas[2]	Amikacina es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos, semisintético, derivado de la kanamicina, de acción bactericida. Se une a la subunidad 30S de los ribosomas bacterianos produciendo un complejo de iniciación 70S de carácter no funcional, de forma que se interfiere la síntesis proteica. Amikacina se manifiesta activa in vitro frente a los siguientes microorganismos: Gramnegativos: especies de *Pseudomonas, Escherichia coli*, especies de *Proteus* (indol-positivos e indol-negativos), especies de *Providencia*, especies de *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*, especies de *Acinetobacter* (Mima-Herellea) *y Citrobacter freundii*. Grampositivos: especies de estafilococos productores y no productores de penicilinasa, incluyendo cepas resistentes a la meticilina. No obstante, amikacina es poco activa frente a otros microorganismos Grampositivos: *Streptococcus pyogenes*, enterococos y *Streptococcus pneumoniae (Diplococcus pneumoniae).*

	Amikacina resiste la degradación causada por la mayoría de las enzimas inactivantes de aminoglucósidos que se sabe afectan a gentamicina, tobramicina, kanamicina. Estudios in vitro indican que amikacina combinado con antibióticos β-lactámicos actúan sinérgicamente frente a microorganismos Grampositivos clínicamente significativos. <u>Sensibilidad</u> Los métodos cuantitativos que requieren la medición de los diámetros de zona proporcionan la estimación más precisa de la sensibilidad de un antibiótico. Se recomienda el procedimiento de determinación en disco para evaluar la sensibilidad de amikacina. La interpretación de los resultados se basa en la correlación de los diámetros obtenidos en el disco con los valores de CMI para la amikacina. Cuando el microorganismo se valora por el método de sensibilidad de disco, un disco de amikacina de 30 µg debe dar lugar a una zona ≥17 mm para indicar sensibilidad. La presencia de zonas de tamaño ≤14 mm indican resistencia. Zonas de 15 a 16 mm indican sensibilidad intermedia (en este caso el tratamiento únicamente será eficaz si la infección se halla restringida a tejidos o fluidos donde se alcancen niveles de antibiótico elevados).
Propiedades farmacocinéticas[2]	Amikacina se absorbe rápidamente tras la administración intramuscular (IM). En voluntarios adultos normales se obtienen concentraciones séricas máximas de 12, 16 y 21 µg/ml, una hora después de la inyección intramuscular de 250 mg (3,7 mg/kg), 375 mg (5 mg/kg) y 500 mg (7,5 mg/kg), respectivamente. A las 10 h, los niveles séricos son de alrededor de 0,3 µg/ml, 1,2 µg/ml y 2,1 µg/ml, respectivamente. Con función renal normal, se excreta inalterada en la orina aproximadamente un 91,9% de una dosis IM en las primeras 8 h y el 98,2% a las 24 h. Las concentraciones medias en orina a las 6 h son de 563 µg/ml tras una dosis de 250 mg, 697 µg/ml tras una dosis de 375 mg y 832 µg/ml tras una dosis de 500 mg. Las dosis usuales producen concentraciones terapéuticas en diversos líquidos del organismo que fundamentan su utilización en las indicaciones que se señalan. Dosis únicas de 500 mg (7,5 mg/kg) administradas a adultos normales en perfusión durante un período de 30 minutos, lograron concentraciones séricas máximas de 38 µg/ml al finalizar la perfusión y niveles de 24 µg/ml, 18 µg/ml y 0,75 µg/ml a los 30 minutos, 1 h y 10 h después de la misma, respectivamente. El 84% de la dosis administrada se excretó en orina a las 9 h y aproximadamente el 94% dentro de las 24 h. Perfusiones repetidas de 7,5 mg/kg cada 12 h en adultos normales fueron bien toleradas y sin acumulación. Estudios farmacocinéticos en individuos adultos normales indican que la vida media sérica es ligeramente superior a 2 h, con un volumen de distribución total aparente de 24 litros (28% del peso corporal). Por técnica de ultrafiltración, la unión a proteínas séricas es de 0 a 11 %, El aclaramiento sérico medio está alrededor de 100 ml/minuto y el aclaramiento renal es 94 ml/minuto, en sujetos con función renal normal. Amikacina se excreta principalmente por filtración glomerular. Pacientes con alteraciones de la función renal o presión de filtración glomerular disminuida excretan la droga mucho más lentamente (prolongación de la vida media sérica). Por tanto, se debe vigilar cuidadosamente la función renal y ajustar la dosis de acuerdo con ésta (ver posología y forma de administración). Tras la administración a la dosis recomendada, se encuentran niveles terapéuticos en hueso, corazón, vesícula biliar y tejido pulmonar, además de concentraciones significativas en orina, bilis, esputo, secreciones bronquiales y fluidos intersticial, pleural y sinovial Los niveles en líquido cefalorraquídeo en niños normales son aproximadamente del 10% al 20% de las concentraciones séricas y pueden alcanzar el 50% en caso de meninges inflamadas. Se ha demostrado que amikacina atraviesa la barrera placentaria y que alcanza concentraciones significativas en líquido amniótico. La concentración sérica máxima fetal

	es aproximadamente un 16% de la concentración sérica máxima maternal. Las vidas medias séricas maternal y fetal son aproximadamente 2 y 3,7 h, respectivamente.
Datos Preclínicos de Seguridad[2]	No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico y no se ha estudiado la mutagenicidad. Se han realizado estudios de reproducción con amikacina en ratas y monos; cuyos resultados no han demostrado evidencias de daño fetal ni alteraciones de la fertilidad. Cuando amikacina se administró subcutáneamente a ratas, a dosis hasta 10 veces la dosis diaria en humanos, no produjo alteración de la fertilidad en machos y hembras.
Datos Farmacéuticos	
Lista de excipientes	Citrato de Sodio Dihidrato Metabisulfito de Sodio Ácido Sulfúrico / Hidróxido de Sodio Agua para Inyección
Incompatibilidades[2]	Los aminoglucósidos deben ser administrados de forma separada, cualquiera que sea su vía de administración, no debiendo ser físicamente premezclados con otros fármacos.
Periodo de validez	36 meses
Precauciones especiales de conservación	Consérvese a Temperatura inferior a 30°C, protéjase de la luz y el calor
Modo de preparación	Diluir una ampolla en 100mL de Dextrosa al 5% o Cloruro de sodio al 0.9%, la solución es estable por 24 horas a temperatura inferior de 30°C.
Naturaleza y contenido del envase	Ampolla incolora de vidrio tipo I de 2 mL
Fecha de revisión de la monografía	27.03.2020
Referencias Bibliográficas	1. Comisión revisora. Sala especializada de medicamentos y productos biológicos. Acta No. 20 de 2019. Numeral 3.1.9.7. Disponible en: invima.gov.co/documents/20143/1192610/Acta-No-20-de-2019-SEM.pdf 2. Ficha técnica. Amikacina NORMON 500 mg / 2 ml solución inyectable y para perfusión EFG. Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/57012/FT_57012.html

Histórico control de cambios Vitalis S.A.C.I.

Fecha	Versión	Tipo de Cambio	Responsable	Descripción
27.03.2020	1	Aprobación	**Luz Adriana Aristizábal, M.D**	Aprobación
27.03.2020	1	Creación	**Katalina Rodríguez**	Elaboración IPP de acuerdo con requerimientos agencias regulatorias

Identificación del Producto			
NOMBRE COMERCIAL	**EUMOXINA**		
Principio (s) Activo (s)	AMOXICILINA		
Descripción	Forma:	Polvo	
	Color:	Rosado	
	Olor – Sabor:	Fresa	
Forma Farmacéutica	Polvo para Suspensión.		
Presentación	Frasco por 60, 80 y 100 mL.		
Envase	Frasco Pead Natural / Tapa Blanca 28 mm.		
Empaque	Etiqueta propalgote. Cyan, magenta, amarillo, negro.		
Dimensiones del Producto		Estuche Frasco de 60 ml	Estuche Frasco de 100 ml
	Alto:	10.6 cm	11.0 cm
	Ancho:	5.5 cm	5.4 cm
	Largo:	5.4 cm	5.4 cm
Embalaje	Corrugada por 162 Unidades Corrugado por 120 Unidades		
Peso neto	Estuche por un Frasco de 60 ml	70.83 g	
	Corrugada por 162 Unidades	10.22 kg	
	Estuche por un Frasco de 120 ml	90,51 g	
	Corrugada por 120 Unidades	10,77 kg	
Concentración	250 mg / 5 ml		
Composición	Cada 100 mL de suspensión reconstituida de Eumoxina polvo para suspensión contiene: Amoxicilina Anhidra 5.0 g.		
Vía de Administración	Vía oral		

Este documento es propiedad de Bioquifar Pharmacéutica S.A para su uso interno exclusivamente
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN

Vida útil del producto	2 Años
Producto estéril	No
Registro Sanitario	INVIMA 2023M-0006461-R2
Código ATC	J01CA04
Titular	Bioquifar Pharmaceutica S.A
Fabricante	Servicio Técnico Gonher Farmacéutica Ltda.
Indicaciones	Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la amoxicilina
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a las penicilinas y/o cefalosporinas. Administrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal.
Precauciones	Con los β-lactámicos se han reportado reacciones graves y ocasionalmente fatales de hipersensibilidad (anafilácticas). Las reacciones han sido notificadas principalmente en los pacientes en tratamiento con penicilina. Aunque la anafilaxia es más frecuente después de la terapia parenteral, ha ocurrido en pacientes tratados con penicilinas orales. Estas reacciones son más probables de ocurrir en individuos con historia de hipersensibilidad a la penicilina y/o con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Antes de iniciar el tratamiento con Amoxicilina, se debe indagar cuidadosamente si el paciente ha presentado reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas, u otros alérgenos. Si ocurre una reacción alérgica, la Amoxicilina debe interrumpirse e instituirse la terapia apropiada. Reacciones anafilácticas graves requieren tratamiento de urgencia, inmediato, con adrenalina, oxígeno, esteroides intravenosos y manejo de vía aérea, incluyendo intubación. Se debe instruir al paciente en reportar inmediatamente si hay diarrea después de iniciar el medicamento. Debe tomarse el curso completo del tratamiento. Las mujeres deben reportar si hay signos de vaginitis.
Reacciones Adversas	Reacciones de hipersensibilidad y pueden ir desde un sarpullido sin importancia a serias reacciones anafilácticas. Se ha descrito: Eritema: multiforme. Dermatitis: exfoliativa. Rash: maculopapular con eritema. Necrolisis: epidérmica tóxica. Síndrome de Stevens-Johnson. Vasculitis. Urticaria.
Interacciones Medicamentosas y otras	La amoxicilina puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales que contienen estrógenos debidos, bien a una estimulación del metabolismo de estos, bien a una reducción de su circulación enterohepática al reducirse la flora gastrointestinal por acción del antibiótico. Se han documentado casos de fracasos anticonceptivos en pacientes tratadas con amoxicilina, aunque se desconoce la naturaleza de esta interacción.
Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia	**Embarazo: (Categoría B)** No se ha observado que amoxicilina tenga actividad teratogénica.

Este documento es propiedad de Bioquifar Pharmaceutica S.A para su uso interno exclusivamente.
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN

	Lactancia: La amoxicilina se excreta en pequeñas cantidades por la leche materna, por lo que siempre existe el riesgo de sensibilización en el lactante.
Posología	Según Prescripción médica.
Condiciones de Venta	Con formula facultativa.

BIBLIOGRAFÍA:

https://www.vademecum.es/principios-activos-amoxicilina-j01ca04

Anexo 1



Este documento es propiedad de Bioquifar Pharmacéutica S.A para su uso interno exclusivamente
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN

HISTORIAL.

Versión Del Cambio	Fecha de Aprobación	Descripción de los Cambios	Quien lo propuso (Nombre y cargo)
N.A	N.A	Creación del documento.	N.A
02	16-06-22	Se incluye el soporte bibliográfico correspondiente según la norma APA y se anexa evidencia fotográfica.	Lina Marcela Castañeda Director Técnico
03	22-08-23	Se modifica formato en general, agregando código ATC, se actualiza Registro Sanitario, se realiza cambio de imagen del producto, del logo de Farmacovigilancia y se modifica información del pie de página.	Lina Marcela Castañeda Director Técnico

ELABORÓ:	REVISÓ:	APROBÓ:
Firma:	Firma:	Firma:
Fecha: 22 - 08 - 23	Fecha: 22-08-23	Fecha: 22-08-23
Nombre: Mabel Sofia Muñoz.	Nombre: Lina Marcela Castañeda.	Nombre: Lina Marcela Castañeda
Cargo: Tecnólogo Regencia de Farmacia.	Cargo: Director Técnico.	Cargo: Director Técnico.
SELLO ORIGINAL: ORIGINAL		SELLO COPIA:

Este documento es propiedad de Bioquifar Pharmaceutica S.A para su uso interno exclusivamente
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN

La Santé	FICHA TÉCNICA	
	AMOXICILINA 500mg CAJA x 50 CAP	
Código: ID-P-007	**Revisión: 00**	**Página: 1 de 3**

Elaborado por:	Aprobado por:
F.Y. Moreno. Fanny Moreno Analista de investigación y desarrollo	C.A. Giraldo Cesar Giraldo Coordinador Investigación y Desarrollo.
Fecha: 28-08-2020	Fecha: 28-08-2020

APARIENCIA PRODUCTO	
ALUMINIO IMPRESO	**ESTUCHE X 50 CÁPSULAS**
	

INFORMACIÓN GENERAL.		
Producto:	AMOXICILINA 500 mg CAPSULAS	
Marca:	N.A.	
Presentación comercial:	Caja por 50 Cápsulas	
Forma farmacéutica:	Cápsulas	
Principios activos:	Amoxicilina trihidrato precompactada 573,94 mg(equivalente a amoxicilina base	
Fabricante:	MANUFACTURERA MUNDIAL FARMACEUTICA S.A.	
Metodología analítica empleada:	MAC-I-052	
Análisis realizado:	MANUFACTURERA MUNDIAL FARMACEUTICA S.A. Control de Calidad	
Descripción Producto terminado	Cápsulas de tamaño cero con cuerpo de color amarillo y tapa de color azul rey que contiene polvo a polvo compactado de color blanco a crema.	
Peso:	Peso promedio	688,7 mg/Cáp
Cyrel:	133751	
Registro INVIMA No.:	INVIMA 2020M-010611-R3	
CUM	33496	9

RUTA DE PROCESO.								
PREPARACIÓN.	**PRODUCCIÓN.**				**ENVASE PRIMARIO.**	**ENVASE SECUNDARIO.**		
DISPENSACIÓN. (La Santé).	MEZCLAS. (Sólidos).	HUMEDA.	COMPRESIÓN. (RIVA B18) Punzón 7 mm	CUBIERTA.	ENCELOFANADO.	CODIFICADO.	ESTUCHADO.	EMBALAJE.
		DIRECTA.	ENCAPSULADO.	BRILLADO.	BLISTEADO			
	PREACONDI-CIONAMIENTO		ENCAPSULADO.	MADURACIÓN	BLISTEADO.			
	PREPARACIÓN (líquidos y semisólidos).				SOPLADO /ENVASE.			

ESPECIFICACIONES DE ENVASE PRIMARIO.	
PARÁMETRO.	**ESPECIFICACIÓN.**
Dimensiones del plano del estuche x 200 Cápsulas	64,5 x 49,5 x 84,5 mm

Condiciones ambientales:	**Parámetro:**	**Humedad Relativa.**	**Temperatura.**	**Diferencial de presión.**	**Luz.**

	Especificación:	Máximo 50%.	Máximo 25°C.	-0,02 in H_2O.	Normal.

TAMAÑOS DE LOTE/UNIDADES A FABRICAR	
Tamaño de lote (granel):	435.570 Cáp.
Estuche X 50 Cápsulas	8.711

ESPECIFICACIONES DE ENVASE PRIMARIO.

PRESENTACIÓN COMERCIAL.	**FORMATO BLISTER Y PARCIAL.**	**CODIFICADO (inkjet o por presión).**
Blister x 10 Cáp	GZP26	Presión.

ESPECIFICACIONES DE CODIFICADO Y ACONDICIONADO (envase primario y secundario).

MARCA.	**DESTINO.**	**Tiempo de vida útil.**
La Santé	COLOMBIA.	**3 años a partir de la fecha de fabricación.**

CODIGO SISTEMA SAP.	**Aluminio Impreso**	**Estuche**	**PRESENTACIÓN.**	**CÓDIGO DE BARRAS**	**EAN 14**
142528	133751	211014	EST AMOXICILINA 500mg X 50 CAP EOF COL	7703763070428	7703763070237

ESPECIFICACIONES DE EMBALAJE.

UNIDAD	**DESTINO**	**PRESENTACIÓN**	**CORRUGADO**	**ESTUCHES POR CORRUGADO**	
GENERICOS	Colombia.	Estuche x 5 blister x 10 Cápsulas	200841	126 und/corrugado	7 hileras, 6 unidades, 3 pisos.

INFORMACIÓN GENERAL		
Fecha de revisión (D-M-A)		18-07-2024
Nombre del producto		AMOXICILINA 500 MG + ACIDO CLAVULÁNICO 125 MG TABLETAS RECUBIERTAS
Tipo de producto		Medicamento
Registro Sanitario	**Número**	INVIMA 2024M-0021394
	Vigencia	Indefinida
	Titular	SEVEN PHARMA COLOMBIA S.A.S.
	Fabricante	MEDICEF PHARMA
	Importador	SEVEN PHARMA COLOMBIA S.A.S.
Principio Activo		AMOXICILINA + ACIDO CLAVULÁNICO
Composición		Cada tableta recubierta contiene Amoxicilina 500 mg + Acido Clavulánico 125 mg
Forma Farmacéutica		TABLETA RECUBIERTA
Presentaciones		**Comercial:** • 2A1003591015101: Caja x 28 tabletas recubiertas en blíster Alu-Alu • 2A1003591015102: Caja x 21 tabletas recubiertas en blíster Alu-Alu • 2A1003591015100: Caja x 14 tabletas recubiertas en blíster Alu-Alu • 2A1003591015103: Caja x 7 tabletas recubiertas en blíster Alu-Alu
Indicaciones/Uso Terapéutico		Infecciones producidas por gérmenes productores de betalactamasa, en las cuales la amoxicilina o la ampicilina es el medicamento de elección. O infecciones graves de oído, nariz y garganta (como mastoiditis, infecciones periamigdalinas, epiglotitis, otitis media aguda y sinusitis bacteriana aguda cuando va acompañado por signos y síntomas sistémicos graves. O exacerbación aguda de bronquitis crónica (adecuadamente diagnosticada) o neumonía adquirida en la comunidad o cistitis o pielonefritis o infecciones de la piel y tejidos blandos en particular celulitis, mordeduras de animales, abscesos dentales severos con celulitis diseminada o infecciones de los huesos y articulaciones, en particular osteomielitis o infecciones intraabdominales infecciones genitales femeninas.
Posología		Según prescripción médica.
Contraindicaciones y advertencias		**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los principios activos, a las penicilinas o a las cefalosporinas o a carbapenemicos o a alguno de los excipientes. Antecedente de ictericia o disfunción hepática asociada con la administración de amoxicilina o clavulanato. **Precauciones y Advertencias:** Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal. Debe revisarse la existencia de reacciones de hipersensibilidad. Si se presenta se debe suspender tratamiento e iniciar terapia alternativa. si se confirma sensibilidad a la amoxicilina, debe cambiarse la terapia a amoxicilina de acuerdo a recomendaciones. no es recomendable el uso en patógenos con presunta resistencia a betalactámicos. Puede presentarse convulsiones con dosis altas o con función renal alterada. Existe riesgo

	de aparición de erupción morbiliforme tras el uso de amoxicilina más clavulanico en patología de mononucleosis infecciosa. El uso de alopurinol durante el tratamiento puede aumentar el riesgo de reacciones alérgicas cutáneas. El uso prolongado puede aumentar el riesgo de resistencia bacteriana. Existe riesgo de aparición de pustulosis exantemática aguda generalizada, con eritema febril generalizado asociado a pústulas al inicio del tratamiento. Si se presenta requiere la interrupción del tratamiento. Las dosis posteriores están contraindicadas. Se debe administrar con precaución en insuficiencia hepática. Existe riesgo de efectos hepáticos, más en paciente adulto y con enfermedades hepáticas previas, o medicamentos concomitantes con toxicidad hepática, en ocasiones graves, incluso pueden llegar a la muerte. Existe riesgo de colitis medicamentosa, en ocasiones graves. Se debe sospechar en pacientes con diarrea durante o después de la administración del antibiótico. En caso de presentarse se debe interrumpir el tratamiento. En este caso están contraindicado los medicamentos contra el peristaltismo. En tratamientos prolongados se debe realizar seguimiento de función renal, hepática y hematopoyética. En uso concomitante de anticoagulantes se debe realizar seguimiento de tiempos de coagulación, y hacer ajustes de dosis de anticoagulantes para mantener el nivel requerido de anticoagulación. En pacientes con insuficiencia renal, se debe ajustar dosis. Se debe mantener ingesta de líquidos y diuresis adecuada con el fin de reducir el riesgo de aparición de cristaluria. En pacientes con sonda vesical se debe realizar control periódico para descartar obstrucción. El tratamiento puede generar falsos positivos en el análisis de glucosa en orina. El ácido clavulánico puede causar una unión especifica de IGG y albumina en las membranas de los glóbulos rojos dando falso positivo en el test de COOMBS. puede dar falsos positivos en el test de aspergillus, por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela.
Vía de Administración	Oral
Tiempo de vida útil	24 meses
Condición de Venta	Venta bajo formula medica
Condiciones de Almacenamiento	Almacenar en su empaque y envase original a una temperatura inferior a 30ºC.
CUM	**Comercial:** • 20248098-1 • 20248098-2 • 20248098-3 • 20248098-4
ATC	J01CR02
Código de Barras	Caja X 7: 8904208904929 Caja X 14: 8904208904936 Caja X 21: 8904208904943 Caja X 28: 8904208904950
Contiene inserto	Si
Otros	
N/A	

N/A	

	ASEGURAMEINTO DE CALIDAD	Fecha Emisión: 27-01-2021
	FICHA TECNICA DE PRODUCTO TERMINADO FARMA	Fecha Versión: 27-01-2021
		Versión: 1
	AMOXICLIN DUO NIÑOS POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL	Fecha Próxima Versión: 27-01-2024

1. INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

1.1 DATOS BASICOS DEL PRODUCTO TERMINADO

Nombre del producto:	AMOXICLIN DUO NIÑOS POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL
Titular:	LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.
Fabricante:	ROEMMERS S.A.I.C.F. - PEDRO MORÁN **ACONDICIONADOR:** OPEN MARKET LTDA.
Venta:	Con Formula Facultativa
Forma farmacéutica :	POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL
Vía de administración:	ORAL
Principio Activo:	CADA 24 G DE POLVO PARA RECONSTITUIR A 100 ML DE SUSPENSIÓN ORAL CONTIENE: AMOXICILINA TRIHIDRATO AL 86% EQUIVALENTE A AMOXICILINA 5 G + CLAVULANATO DE POTSAIO SILICA GEL AL 42% EQUIVALENTE A ÁCIDO CLAVULÁNICO
Vida útil:	2 AÑOS
Registro Sanitario:	INVIMA 2019M-0019348
Vigencia:	22 DE OCTUBRE DE 2024

2. PRESENTACIONES

Comerciales:	CAJA CON UN FRASCO X 125 ML (PARA RECOSNTITUIR A 90 ML) INCLUYE COPA DOSIFICADORA CAJA CON UN FRASCO X 100 ML (PARA RECONSTITUIR A 60 ML). INCLUYE COPA DOSIFICADORA
Muestra Medica:	CAJA CON UN FRASCO X 100 ML (PARA RECONSTITUIR A 60 ML). INCLUYE COPA DOSIFICADORA

3. EMPAQUE PRIMARIO

FRASCO EN PEAD COLOR BLANCO + TAPA DE ALUMINIO PILFER PROOF

4.CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Almacenar Temperatura Inferior a 30°C en su envase y empaque original.

5.INDICACIONES

	ASEGURAMEINTO DE CALIDAD	Fecha Emisión: 27-01-2021
	FICHA TECNICA DE PRODUCTO TERMINADO FARMA	Fecha Versión: 27-01-2021
		Versión: 1
	AMOXICLIN DUO NIÑOS POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL	Fecha Próxima Versión: 27-01-2024

INFECCIONES PRODUCIDAS POR GÉRMENES PRODUCTORES DE BETALACTAMASA, EN LAS CUALES LA AMOXICILINA O LA AMPICILINA ES EL MEDICAMENTO DE ELECCIÓN.
- INFECCIONES GRAVES DE OÍDO, NARIZ Y GARGANTA (COMO MASTOIDITIS, INFECCIONES PERIAMIGDALINAS, EPIGLOTITIS, OTITIS MEDIA AGUDA Y SINUSITIS BACTERIANA AGUDA CUANDO VA ACOMPAÑADO POR SIGNOS Y SINTOMAS SISTÉMATICOS GRAVES.
- EXACERBACIÓN AGUDA DE BRONQUITIS CRÓNICA (ADECUADAMENTE DIAGNOSTICADA).
-NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.
-CISTITIS.
-PIELONEFRITIS.
-INFECCIONES DE LA PIEL Y TEJIDOS BLANDOS EN PARTICULAR CELULITIS, MORDEDURAS DE ANIMALES, ABSCESOS DENTALES SEVEROS CON CELULITIS DISEMINADA.
- INFECCIONES DE LOS HUESOS Y ARTICULACIONES, EN PARTICULAR OSTEOMIELITIS.
- INFECCIONES INTRA- ABDOMINALES.
- INFECCIONES GENITALES FEMENINAS.

Motivo de cambios en documentos

Fecha	Versión	Naturaleza del cambio	Observación
27/01/2021	1	Creación ficha tecnica de AMOXICLIN DUO NIÑOS POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL	N.A.

ELABORÓ - CARGO: **Auxiliar Administrativo Aseguramiento de Calidad**	**NOMBRE:** **Valery Clavijo Murcia**	**FIRMA:** **Vclavijo**
REVISÓ - CARGO: **Coordinadora del Sistema de Calidad**	**NOMBRE:** **Geraldine Mosquera**	**FIRMA:** **Gmosquera**
APROBÓ - CARGO: **Jefe de Asuntos Regulatorios**	**NOMBRE:** **Deiber Jose Gomez**	**FIRMA:** **Dgomez**
APROBÓ - CARGO: **Directora de Aseguramiento y Control de Calidad**	**NOMBRE:** **Diana Sanchez**	**FIRMA:** **Dsanchez**

FR-AM-025 V.1

FICHA TECNICA DE PRODUCTO

UNASYN INYECTABLE 1.5 g - Caja por 1 vial de vidrio transparente tipo III, sello aluminio tipo flip-off, tapón de bromobutilo siliconizado

INFORMACIÓN GENERAL

Número de Registro:	INVIMA 2017M-009576-R3	**Concentración:**	0.5 g / 1 g (1.5 g)
Activo:	Sulbactam sódico / Ampicilina sódica	**Condiciones Venta:**	Venta bajo fórmula médica
Fecha Vencimiento RS:	8/11/2022	**Clasificacion:**	Farmaceutico
Composición:			
Importador:	Pfizer S.A.S. - Bogotá, Colombia		
Titular:	Pfizer S.A.S.		
Fabricante:	Haupt Pharma Latina S.R.L. - Latina, Italia		
Acondicionador:	Operaciones Nacionales de Mercadeo Ltda. / Open Market Ltda. - Bogotá, Colombia		
Forma Farmaceutica:	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	**Via de Administración:**	Intravenosa / Intramuscular
Material Envase:	Vial de vidrio transparente tipo III, con sello de aluminio tipo flip-off y tapón gris de bromobutilo siliconizado	**Vida Util:**	36 meses
		Codigo ATC:	J01CR01
Código CUM:	000027259 - 01		
Condiciones Almacenamiento:	Almacenar a temperatura inferior a 30 °C. Reconstituido en agua estéril para inyección 48 hr. Almacenado de 2 - 8 °C.		

FICHA TECNICA DE PRODUCTO

Caja por 1 vial de vidrio transparente tipo III, sello aluminio tipo flip-off, tapón de bromobutilo siliconizado

DETALLES DE LA PRESENTACIÓN:

Empaque Unitario

Largo (mm):	31.0
Alto (mm):	63.0
Ancho (mm):	31.0
Peso (gramos):	35.0
Codigo de Barras EAN 13:	7703283125028

Sub - Empaque

Largo (mm):	40.0
Alto (mm):	77.0
Ancho (mm):	40.0
Peso (gramos):	40.9

Corrugado

Largo (mm):	415.0
Alto (mm):	185.0
Ancho (mm):	255.0
Peso (gramos):	4908.0
Codigo de Barras EAN 14:	17703283125025

Otros:

Codigo Pfizer: F000080189



FFT-065-V01

FICHA FARMACOTERAPÉUTICA

AMDELT® cápsula 500 mg

Ampicilina



Laboratorios Delta®

Protegemos el presente y el futuro

1. DATOS GENERALES DEL PRODUCTO

Marca registrada®	AMDELT® cápsula 500 mg
Forma Farmacéutica	Cápsula dura
Presentación/concentración	Cada cápsula dura contiene: 500 mg de AMPICILINA
Dimensiones	Alto 92 x ancho 92 x profundidad 62 mm
Registro sanitario/fecha vencimiento	INVIMA 2021M-0020504 / 09 -12-2026
Código IUM (Identificador Único de Medicamento)	1A1035051000100
Código de barras	6921875009230
Medicamento incluido en el PBS (Plan de beneficios en Salud)	SI
Fabricante/país	Reyoung Pharmaceutical Co. Ltd./China
Titular registro sanitario	LABORATORIOS DELTA S.A.S. / (4) 3344033 Zona Franca - Rionegro bodega 150
Precio regulado	NO

2. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Origen del medicamento	Síntesis química
Vida útil	36 meses a partir de la fecha de fabricación.
Condiciones de almacenamiento	Almacenar a temperatura no mayor a 30°C en su envase y empaque original
Presentación comercial	Caja por 10 blíster de PVC/Aluminio, cada blíster por 10 cápsulas, es decir, caja por 100 cápsulas.

3. USOS CLÍNICOS

Grupo farmacológico.	J01CA01: Ampicilina Anti infeccioso, antibiótico, penisilinas
Indicaciones aprobadas por Invima	• Tratamiento de infecciones producidas por gérmenes sensibles a la ampicilina.
Posología	**Adultos y niños que pesan más de 20 kg:** • Infecciones gastrointestinales o genitourinarias (Excepto Gonorrea en adultos). La dosis usual es de 500 mg por toma en dosis igualmente espaciadas (por ejemplo 500 mg cada 6 horas); pueden requerirse dosis mayores para infecciones severas o crónicas. • Tratamiento de la gonorrea en hombre y mujer: se recomienda administrar simultáneamente una dosis de 3,5 g de ampicilina con 1 g de probenecid. Se recomienda no usar una dosificación menor a la indicada. Debe hacerse un seguimiento por cultivo bacteriológico sobre muestra obtenida de los lugares de infección, a los 7 a 14 días posteriores al tratamiento. En las mujeres es aconsejable obtener cultivos para confirmar la curación de los canales endocervical y anal. En el caso de los hombres ante complicaciones como prostatitis y epididimitis es necesario un tratamiento intensivo prolongado. Infecciones del aparato 06 respiratorio: la dosis habitual es 250 mg por toma en dosis igualmente espaciadas (por ejemplo 250 mg cada 6 horas) **Niños que pesan 20 kg o menos:** • Infecciones gastrointestinales o genitourinarias: la dosis total usual es de 100 mg/kg/día administrados en dosis iguales e igualmente espaciadas (por ejemplo cada 6 horas); pueden requerirse dosis mayores para infecciones severas o crónicas. • Infecciones del aparato respiratorio: la dosis total habitual es 50 mg/kg /día administrada en dosis iguales e igualmente espaciadas, 3 a 4 veces por día (por ejemplo cada 8 o cada 6 horas). Las dosis de los niños no deben exceder las dosis recomendadas para adultos. En todos los pacientes, independientemente de la edad y del peso: para infecciones crónicas o severas pueden requerirse dosis mayores. Aunque la ampicilina es resistente a la degradación por el ácido gástrico deberá administrarse por lo menos 1/2 hora antes o 2 horas después de las comidas para lograr su máxima absorción. Con excepción del régimen de una sola dosis indicado para gonorrea, el tratamiento debe continuarse por un mínimo de 48 a 72 horas posteriores a que el paciente se haga asintomático o que se logren evidencias de erradicación de la bacteria. En las infecciones producidas por cepas hemolíticas de estreptococos se recomienda un tratamiento mínimo de 10 días para evitar el riesgo de fiebre reumática o glomerulonefritis. Durante el tratamiento de las infecciones urinarias o gastrointestinales crónicas es necesario un control periódico bacteriológico y clínico según indicación médica. Las infecciones rebeldes pueden requerir un tratamiento de varias semanas. No deben utilizarse dosis menores a las indicadas.

3. USOS CLÍNICOS

Contraindicaciones	• Hipersensibilidad a la ampicilina o cualquiera de los componentes. • Antecedente de una reacción de hipersensibilidad previa a cualquiera de las penicilinas. • La ampicilina también está contraindicada en infecciones causadas por la producción de penicilinasa.
Advertencias y precauciones	• Se recomienda reservar la forma parenteral para infecciones moderadas y graves, o para los pacientes que no puedan tomar la vía oral. Una vez estabilizado el paciente y/o la deglución, debe iniciar ampicilina por vía oral. • Cuando se dispone de información de cultivo y susceptibilidad, deben considerarse al seleccionar o modificar 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. Se debe continuar con el tratamiento requerido, incluyendo procedimientos. • Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilactoide) graves y ocasionalmente fatales en pacientes en tratamiento con penicilina. Aunque la anafilaxia es más frecuente después de la terapia parenteral, se ha producido en pacientes con penicilinas orales. Estas reacciones son más propensas a ocurrir en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina y / o antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Antes de iniciar la terapia con una penicilina, se debe realizar una investigación cuidadosa sobre las reacciones de hipersensibilidad previas a las penicilinas, las cefalosporinas y otros alérgenos. • Si se produce una reacción alérgica, se debe suspender el medicamento y se debe instituir la terapia apropiada. Las reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento inmediato de emergencia con epinefrina, oxígeno, esteroides intravenosos y manejo de vías respiratorias, incluida la intubación. • Se ha evidenciado diarrea asociada a clostridium difficile al uso de los agentes antibacterianos incluida la ampicilina. Este evento adverso se puede presentar hasta dos meses después de iniciado el tratamiento y puede variar desde diarrea leve a colitis fatal y se debe a alteración de la flora que provoca el sobrecrecimiento de c. difficile. En caso de cepas hiperproductoras de hipertoxina pueden ser refractarias a tratamiento por lo que aumentan la morbilidad y mortalidad. Se debe considerar en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Si se sospecha debe suspenderse el tratamiento instaurado, iniciar el manejo adecuado y monitoreo.

3. USOS CLÍNICOS

Advertencias y precauciones

Se debe considerar la sobreinfección de organismos micóticos u otros patógenos. En ese caso se debe suspender el medicamento y sustituir por el tratamiento adecuado.

Un alto porcentaje (43 a 100 por ciento) de pacientes con mononucleosis infecciosa que reciben ampicilina desarrollan una erupción cutánea. Por lo general, la erupción aparece de 7 a 10 días después del inicio de la terapia con ampicilina oral y permanece durante unos días a una semana después de suspender el medicamento. En la mayoría de los casos, la erupción es maculopapular, pruriginosa y generalizada. Por lo tanto, no se recomienda la administración de ampicilina en pacientes con mononucleosis. Se desconoce si la erupción es atribuible a una reacción alérgica a la ampicilina.

- La indicación y duración del tratamiento antibiótico debe realizarse según indicación médica, de lo contrario carece de beneficios y aumenta el riesgo de desarrollo de resistencia bacteriana.

- El tratamiento requiere de seguimiento periódico de la función renal, hepática, y hematopoyética. Se ha observado elevación transitoria de la transaminasa sérica después de la administración de ampicilina. La importancia clínica de este hallazgo aún no se ha establecido.

- **Embarazo:**
  Categoría B. estudios en animales no revelaron evidencia de daño al feto. No existen estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas. debe usarse en mujeres embarazadas solo si es estrictamente necesario.

- **Lactancia:**
  La ampicilina se excreta en pequeñas cantidades en la leche humana. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administran antibióticos de clase ampicilina a una mujer lactante.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad:
No se han realizado estudios en animales a largo plazo con este medicamento.

- **Reacciones hipersensibilidad:**
  Las erupciones cutáneas y la urticaria se han notificado con frecuencia. Se han reportado algunos casos de dermatitis exfoliativa y eritema multiforme. La anafilaxis es la reacción más grave experimentada y, por lo general, se ha asociado con la forma de dosificación parenteral. Al igual que con otras penicilinas, se puede esperar que las reacciones adversas se limiten esencialmente a los fenómenos de sensibilidad. Son más propensos a ocurrir en personas que previamente han demostrado hipersensibilidad a las penicilinas y en aquellos con antecedentes de alergia, asma, fiebre del heno o urticaria.
- **Gastrointestinal:**
  Glositis, estomatitis, lengua negra "peluda", náuseas, vómitos, enterocolitis, colitis pseudomembranosa y diarrea. (Estas reacciones generalmente están asociadas con formas de dosificación oral).

3. USOS CLÍNICOS

Reacciones Adversas

- **Hígado:**
  Se ha observado un aumento moderado de la transaminasa glutámico oxaloacética (SGOT) sérica, particularmente en lactantes. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo. Se han observado elevaciones transitorias leves de SGOT en individuos que recibieron inyecciones intramusculares más grandes (de dos a cuatro veces) que las habituales y frecuentemente repetidas. La evidencia indica que la transaminasa glutámico oxaloacética (GOT) 07 se libera en el sitio de la inyección intramuscular de ampicilina sódica y que la presencia de mayores cantidades de esta enzima en la sangre no necesariamente indica la participación del hígado.
- **Sistemas hemáticos y linfáticos:**
  Se han notificado casos de anemia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, eosinofilia, leucopenia y agranulocitosis durante el tratamiento con penicilinas. Estas reacciones son generalmente reversibles al suspender el tratamiento y se cree que son fenómenos de hipersensibilidad.

Interacciones con medicamentos

Cuando se administran simultáneamente, los siguientes medicamentos pueden interactuar con ampicilina:

- **Allopurinol:**
  Con el uso de allopurinol se describe aumento del riesgo de presentar erupción cutánea; particularmente en pacientes hiperuricémicos.
- **Antibióticos bacteriostáticos:**
  El cloranfenicol, las eritromicinas, las sulfonamidas o las tetraciclinas pueden interferir con el efecto bactericida de las penicilinas. Esto ha sido demostrado in vitro; sin embargo, la importancia clínica de esta interacción no está bien documentada.
- **Anticonceptivos orales:**
  Pueden ser menos efectivos y puede haber un mayor sangrado intermenstrual.
- **Probenecid:**
  Puede disminuir la secreción tubular renal de ampicilina dando como resultado un aumento de los niveles sanguíneos y / o toxicidad por ampicilina.

Interacciones de laboratorio
Después del tratamiento con ampicilina, puede obtenerse una reacción falsa positiva en las pruebas de glucosa en la orina (sulfato de cobre) a diferencia de las pruebas basadas en enzimas.

3. USOS CLÍNICOS

Vía de administración	Oral
Recomendaciones para mejorar la eficacia y seguridad en su utilización	• Puede administrarse al menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas. • Administrar con abundante agua. • Tratar que el horario de administración se ajuste a las rutinas diarias del paciente para facilitar la adherencia. Debe administrar todas las dosis ordenadas y a las horas indicadas. • Informar a la paciente que si está tomando anticonceptivos orales con estrógenos el uso de ampicilina puede reducir la eficacia de este y aumentar el riesgo de embarazo; por lo tanto deberá utilizar otro método anticonceptivo como precaución cuando está utilizando este medicamento. • Si el paciente es alérgico a las penicilinas no debe utilizar este medicamento.

5. CONTROL DE CAMBIOS DOCUMENTAL F15-DT-000

NOMBRE DEL DOCUMENTO: AMDELT® cápsula 500 mg (Ampicilina)
VERSIÓN ACTUAL DEL DOCUMENTO V01

IDENTIFICACIÓN DE CAMBIOS		
Versión No	Naturaleza del cambio	Fecha de creación o modificación
01	Nuevo	30/12/2022 PRÓXIMA REVISIÓN 30/12/2025

Elaborado por: Dirección Farmacéutica, QF. Fabio Ramirez Muñoz
Revisado por: Dirección Técnica, QF. Mónica María Gómez Valencia

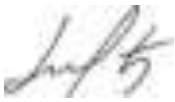
AMDELT® cápsula 500 mg

Fecha de creación:
Diciembre de 2022

Fuentes bibliográficas:
Registro INVIMA, inserto, ficha técnica, estudios de calidad, estabilidad del producto, guías y protocolos de uso; especificaciones farmacopea, entre otros.

INFORMACIÓN PROPIEDAD DE LABORATORIOS DELTA S.A.S.
Este documento no debe ser reproducido o divulgado a otros sin previa autorización de LABORATORIOS DELTA S.A.S.
El usuario se hace responsable del adecuado uso de este documento conforme a la versión vigente.
2022 Laboratorios Delta S.A.S / Todos los derechos reservados.

Línea Nacional de Servicio al Cliente: 01 8000 413 765 Línea de atención: (60-4) 334 40 33
Reporte en línea cualquier sospecha de evento adverso en: www.labdelta.com
Contacto de Dirección Farmacéutica: dirfarmaceutico@labdelta.com
Contacto de Dirección Técnica: direcciontecnica@labdelta.com
www.labdelta.com

Actividad	***ELABORÓ***	***REVISÓ***	***AUTORIZÓ***
Firma y Fecha			
	2021-02-26	2021-03-01	2021-03-01
Nombre y Cargo	Olga Patricia Ospina C. *Coordinadora de Calidad*	Martha Soraya Rojas *Dir. Técnica y de Regulatorios*	Luperly Sabogal Martínez *Gerente General*

INFORMACION GENERAL	
Nombre del medicamento:	AMPICILINA 1 g POLVO
Nombre genérico:	Ampicilina
Concentración:	Cada vial contiene ampicilina sódica equivalente a 1 g de ampicilina base
Composición cualitativa - cuantitativa	Cada vial contiene: **PRINCIPIO ACTIVO:** Ampicilina sódica (Equivalente a ampicilina 1.0 g) **EXCIPIENTES:** No contiene
Registro sanitario:	INVIMA 2020M-0014327-R1
Fecha de vencimiento del Registro sanitario:	2025/09/30
Vida útil:	(3) años a partir de la fecha de fabricación.
Almacenamiento:	Consérvese a temperatura inferior a 30°C, en su envase y empaque original. La solución para infusión en agua para inyección, conservada a 30°C, es estable por 4 horas. La solución para infusión en solución de NaCl 0,9%, conservada a 30°C es estable por 2 horas.

Transporte refrigerado:	No

PRESENTACIONES COMERCIALES:

Descripción	Código CUM	Código de Barras
Caja x 10 viales de vidrio transparente con tapón de caucho, tapa plástica y agrafe de aluminio	20054696-1	
Caja x 50 viales de vidrio transparente con tapón de caucho, tapa plástica y agrafe de aluminio	20054696-2	

INFORMACION FABRICANTE E IMPORTADOR		
Modalidad:	Importar y vender	
Titular:	North China Pharmaceutical Co (NCPC)	
Fabricante del producto:	North China Pharmaceutical Co (NCPC)	
Importador :	SICMAFARMA S.A.S.	
Condición de venta:	Con formula facultativa. Medicamento Esencial: Si ■ No ▭ Medicamento Control especial: Si ▭ No ■	

CLASIFICACION ATC DEL PRODUCTO

ATC	SUSTANCIA QUÍMICA	SISTEMA ORGÁNICO	GRUPO FARMACOLÓGICO	SUBGRUPO FARMACOLÓGICO	SUBGRUPO QUÍMICO
J01CA01	AMPICILINA	ANTIINFECCIOSOS PARA USO SISTEMICO	ANTIBACTERIANOS PARA USO SISTEMICO	ANTIBACTERIANOS BETALACTAMICOS	PENICILINAS CON ESPECTRO AMPLIADO

RESUMEN FARMACOLOGICO

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

IM - Intramuscular
IV – Intravenosa

INDICACIONES

Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la ampicilina.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la ampicilina o cualquiera de los componentes. Antecedente de una reacción de hipersensibilidad previa a cualquiera de las penicilinas. La ampicilina también está contraindicada en infecciones causadas por la producción de penicilinasa.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES

Se recomienda reservar la forma parenteral para infecciones moderadas y graves, o para los pacientes que no puedan tomar la vía oral. Una vez estabilizado el paciente y/o la deglución, debe iniciar ampicilina de vía de administración oral. Cuando se dispone de información de cultivo y susceptibilidad, deben considerarse al seleccionar o modificar 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. Se debe continuar con el tratamiento requerido, incluyendo procedimientos. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilactoide) graves y ocasionalmente fatales en pacientes en tratamiento con penicilina. Aunque la anafilaxia es más frecuente después de la terapia parenteral, se ha producido en pacientes con penicilinas orales. Estas reacciones son más propensas a ocurrir en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina y / o antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Antes de iniciar la terapia con una penicilina, se debe realizar una investigación cuidadosa sobre las reacciones de hipersensibilidad previas a las penicilinas, las cefalosporinas y otros alérgenos. Si se produce una reacción alérgica, se debe suspender el medicamento y se debe instituir la terapia apropiada. Las reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento inmediato de emergencia con epinefrina, oxígeno, esteroides intravenosos y manejo de vías respiratorias, incluida la intubación. Se ha evidenciado diarrea asociada a clostridium difficile al uso de los agentes antibacterianos incluida la ampicilina. Este

evento adverso se puede presentar hasta dos meses después de iniciado el tratamiento y puede variar desde diarrea leve a colitis fatal y se debe a alteración de la flora que provoca el sobrecrecimiento de c.difficile. En caso de cepas hiperproductoras de hipertoxina pueden ser refractarias a tratamiento por lo que aumentan la morbilidad y mortalidad. Se debe considerar en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Si se sospecha debe suspenderse el tratamiento instaurado, iniciar el manejo adecuado y monitoreo. Se debe considerar la sobreinfección de organismos micoticos u otros patógenos. En ese caso se debe suspender el medicamento y sustituir por el tratamiento adecuado. Un alto porcentaje (43 a 100 por ciento) de pacientes con mononucleosis infecciosa que reciben ampicilina desarrollan una erupción cutánea. Por lo general, la erupción aparece de 7 a 10 días después del inicio de la terapia con ampicilina oral y permanece durante unos días a una semana después de suspender el medicamento. En la mayoría de los casos, la erupción es maculopapular, pruriginosa y generalizada. Por lo tanto, no se recomienda la administración de ampicilina en pacientes con mononucleosis. Se desconoce si la erupción es atribuible a una reacción alérgica a la ampicilina. La indicación y duración del tratamiento antibiótico debe realizarse según indicación médica, de lo contrario carece de beneficios y aumenta el riesgo de desarrollo de resistencia bacteriana. El tratamiento requiere de seguimiento periódico de la función renal, hepática, y hematopoyética. Se ha observado elevación transitoria de la transaminasa sérica después de la administración de ampicilina. La importancia clínica de este hallazgo aún no se ha establecido.

Embarazo: categoría B. Estudios en animales no revelaron evidencia de daño al feto. No existen estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas. Debe usarse en mujeres embarazadas solo si es estrictamente necesario.

Lactancia: la ampicilina se excreta en pequeñas cantidades en la leche humana. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administran antibióticos de clase ampicilina a una mujer lactante. Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad: no se han realizado estudios en animales a largo plazo con este medicamento.

PRESENTACIÓN MEDICAMENTO

- **CAJA DE 50 VIALES**



"Material de consulta exclusiva para profesionales de la salud."

VERSIÓN	DESCRIPCIÓN MODIFICACIÓN	FECHA
00	Primera versión dentro del SGC.	2017/09/07
01	Actualización por renovación del registro sanitario.	2021/02/26

FFT-030-V02

FICHA FARMACOTERAPÉUTICA

AMPIDELT® VIAL x 1.5 g

Ampicilina/Sulbactam



Laboratorios Delta®

Protegemos el presente y el futuro

AMPIDELT® VIAL x 1.5 g (Ampicilina/Sulbactam)

1. DATOS GENERALES DEL PRODUCTO

Marca registrada®	AMPIDELT®
Principio Activo	**Ampicilina** 1 g/**Sulbactam** 0.5 g
Forma Farmacéutica	Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable
Presentación/concentración	Caja con 10 viales x 1.5 g
Dimensiones	Largo 13,4 cm, ancho 5,5 cm, alto 6.5 cm, peso 195 g
Registro sanitario/fecha vencimiento	INVIMA 2023M-0013361-R2 / 10 de agosto de 2028
Código CUM (Código Único de Medicamento)	020036512-02
Código de barras	6921875003290
Medicamento incluido en el PBS (Plan de beneficios en Salud)	SI
Código MIPRES	N/A
Fabricante/país	REYOUNG PHARMACEUTICAL Co. LTD. / CHINA
Titular registro sanitario	LABORATORIOS DELTA S.A.S.
Proveedor/contacto	LABORATORIOS DELTA S.A.S. / (4) 3344033 Zona Franca - Rionegro bodega 150

2. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Origen del medicamento:	Síntesis química
Excipientes	Agua para inyección y estabilizador del pH.
Período de validez	3 años
Condiciones de Almacenamiento	Temperatura inferior a 30°C
Naturaleza y contenido del envase	Vidrio tipo III, tapón de goma gris de butilo, sello flip off gris y tapa plástica.

3. USOS CLÍNICOS

Clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical): subgrupo farmacológico.	J01CA51: Antibacterianos betalactámicos
Indicaciones aprobadas por Invima	Infecciones producidas por gérmenes productores de betalactamasa en los cuales la ampicilina es el fármaco de elección.
Posología:	**Posología en adultos** Dosificación recomendada para adultos con función renal normal:

TIPO DE INFECCIÓN	DOSIS	FRECUENCIA
Leve	1.5 -3 g (1 - 2 g de ampicilina/ 0.5 - 1 g de sulbactam)	Cada 12 horas
Moderada	Hasta 6 g (4 g de ampicilina/ 2 g de sulbactam)	Cada 8 - 12 horas
Severa	Hasta 12 g (8 g de ampicilina/ 4 g de sulbactam)	Cada 6 - 8 horas

- Tratamiento en adultos durante 5-14 días, lo cual depende de la severidad y función renal del paciente.
- Dosis máxima/día de sulbactam = 4 g
- Dosis en profilaxis quirúrgica = 1.5 - 3 g de ampicilina/sulbactam cada 6 - 8 horas durante 24 horas o según protocolos de manejo.
- En blenorragia puede administrarse una dosis única de 1.5 g.

Población pediátrica	Dosis Usuales: 150 mg/kg/día (correspondiente a 100 mg de ampicilina y 50 mg de sulbactam) en dosis divididas cada 6 a 8 horas. Durante la primera semana de vida del recién nacido (especialmente en prematuros), la dosis recomendada es de 75 mg/kg/día (correspondiente a 50 mg de ampicilina y 25 mg de sulbactam) en dosis divididas cada 12 horas.

3. USOS CLÍNICOS

Insuficiencia renal	En pacientes con daño severo de la función renal (depuración de creatinina ≤30 ml/minuto), las cinéticas de eliminación de sulbactam y ampicilina se afectan en forma similar y, en consecuencia, la relación plasmática entre uno y otro permanecerá constante. La dosis de sulbactam/ampicilina IM/IV debe ser administrada según la depuración de la creatinina (DC): - DC 50-90 : cada/6 horas - DC 10-50 : cada 8 a 12 horas - DC <10 : cada 24 horas Para la profilaxis de infecciones quirúrgicas, deberá administrarse 1.5 a 3 g de sulbactam/ampicilina IM/IV en la inducción de la anestesia. La dosis se puede repetir cada 6 a 8 horas; la administración usualmente se suspende 24 horas después de la mayoría de los procedimientos quirúrgicos, a menos que se indique un ciclo terapéutico de sulbactam/ampicilina IM/IV.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a las penicilinas.
Precauciones y advertencias	Un alto porcentaje de pacientes con mononucleosis que reciben ampicilina desarrollan erupciones en la piel. Tener en cuenta que 1.5 g de ampicilina/sulbactam contiene 115 mg de sodio aproximadamente.

3. USOS CLÍNICOS

Efectos adversos

Ampicilina/sulbactam generalmente es bien tolerada. Se han reportado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos de la sangre y el sistema linfático:
Anemia, trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica, agranulocitosis, púrpura trombocitopénica.

Trastornos del sistema inmune:
Shock anafiláctico, reacción anafilactoide.

Trastorno del sistema nervioso:
Convulsiones.

Trastornos vasculares:
Flebitis.

Trastornos gastrointestinales:
Diarrea, vómitos, náuseas, glositis, colitis pseudomembranosa, enterocolitis, estomatitis, decoloración de la lengua.

Trastornos hepatobiliares:
Hiperbilirrubinemia, hepatitis colestásica, colestasis, función hepática anormal, ictericia.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos:
Exantema, prurito, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, pustulosis exantemática generalizada aguda, dermatitis exfoliativa.

Trastornos renales y urinarios:
Nefritis tubulointersticial.

Trastornos generales y del sitio de la administración:
Dolor en el sitio de la inyección, reacción en el sitio de la inyección.

Interacciones con medicamentos

MEDICAMENTO	TIPO DE INTERACCIÓN
Probenecid	Disminuye la secreción tubular renal de la ampicilina y el sulbactam.

3. USOS CLÍNICOS

Interacciones con medicamentos

MEDICAMENTO	TIPO DE INTERACCIÓN
Alopurinol	Incrementa sustancialmente la incidencia de erupciones en pacientes que reciben ampicilina/sulbactam.
Aminoglucósidos	No mezclar ambos medicamentos debido a la inactivación in-vitro de los aminoglucósidos.
Anticoagulantes	Las penicilinas parenterales pueden producir alteraciones en la agregación plaquetaria y pruebas de coagulación. Estos efectos pueden ser aditivos con anticoagulantes.
Drogas bacteriostáticas (cloranfenicol, eritromicina, sulfonamidas y tetraciclinas)	Las drogas bacteriostáticas pueden inferir con el efecto bactericida de las penicilinas; es mejor para evitar la terapia concomitante.
Anticonceptivos que contienen estrógenos	Se ha reportado casos de eficacia anticonceptiva oral reducida en mujeres que toman ampicilina, dando como resultado un embarazo no planeado. A pesar de que la asociación es débil, los pacientes deben recibir la opción deusar un método alterno o adicional de anticoncepción mientras se toma la ampicilina.
Metotrexate	El uso concomitante con penicilina ha resultado en un aclaramiento reducido y en toxicidad de metrotrexate. Los pacientes deben ser monitorizados. La dosis de leucovorin puede requerir un incremento y administración por periodos más prolongados.

Recomendaciones o estrategias para mejorar la eficacia y seguridad en su utilización

La estabilidad fisicoquímica y las características farmacodinámicas de acción (tiempo-dependiente) del antibiótico permiten que pueda utilizarse en infusión extendida por un tiempo máximo de 8 horas, ya que a partir de este momento empieza la pérdida de su actividad.

4. ASPECTOS PARA LA PREPARACIÓN Y ESTABILIDAD FÍSICO-QUÍMICA

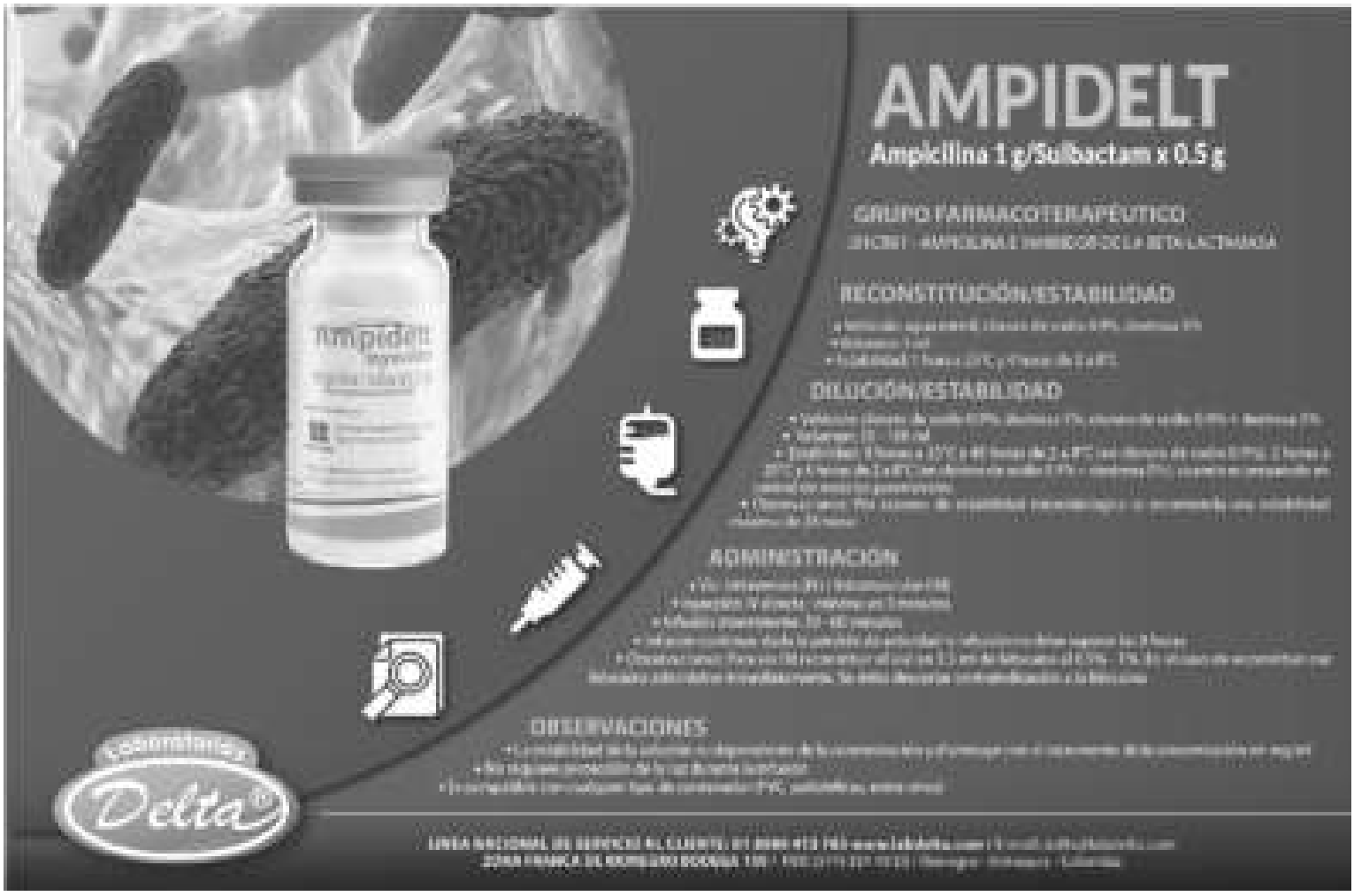
Diluyente y volumen para ***reconstituir.***	3.2 ml de agua estéril para inyección o clorhidrato de lidocaína al 2% para obtener una solución que contiene 375 mg/ml de AMPIDELT®
Concentración después de reconstituido	Cada ml contiene: 250 mg de ampicilina + 125 mg de sulbactam.
Estabilidad solución ***reconstituida***	25°C: 1 hora; 2 - 8°C: 4 horas
pH de solución reconstituida	8 - 10
Vehículo y volumen de solución para infusión IV.	Diluir el vial reconstituido en 50 - 100 ml de solución de cloruro de sodio 0.9%, solución de lactato de ringer, dextrosa al 10% o al 5% y solución dextrosa al 5% con solución salina al 0.45%.
Estabilidad fisicoquímica de la solución para infusión en uso	
Requiere protección de la luz durante la infusión	NO
El contenedor de la dilución final requiere material especial (PVC, polietileno, polipropileno, vidrio, entre otros)	NO

CONCENTRACIÓN FINAL MEDICAMENTO DILUIDO	VEHÍCULO DE DILUCIÓN	25°C	2 - 8°C
Concentración 45 mg/ml	Agua Estéril para inyección	8 horas	48 horas
	Cloruro de sodio 0,9 %	8 horas	48 horas
	Lactato de Ringer	8 horas	48 horas
Concentración 30 mg/ml	Agua Estéril para inyección	Usar inmediatamente	72 horas
	Dextrosa al 10%	Usar inmediatamente	3 horas
	Dextrosa al 5%	2 horas	4 horas
	Cloruro de sodio 0,9%	Usar inmediatamente	72 horas
Concentración 15 mg/ml	Dextrosa al 5% en solución salina 0,45%	Usar inmediatamente	4 horas
Concentración 3 mg/ml	Dextrosa al 5%	4 horas	–
	Dextrosa al 5% en solución salina 0,45%	4 horas	–
	Dextrosa al 10%	4 horas	–

5. ASPECTOS CLÍNICOS PARA LA ADMINISTRACIÓN

Vías de administración	Intravenosa (IV), intramuscular (IM)
Volumen de infusión (ml) / vehículo	Ver ítem “Estabilidad fisicoquímica de la solución para infusiónen uso”
Tiempo de administración (min)	Infusión intravenosa: 30 - 60 minutos. Bolo intravenoso: La dosis se puede administrar en un periodo no menor de 3 minutos.
Infusión continua	Dado la pérdida de actividad la infusión no debe superar las 8 horas.
Observaciones	La estabilidad de la solución es dependiente de la concentración y disminuye con el incremento de la concentración en mg/ml.

AMPIDELT® VIAL x 1.5 g (Ampicilina/Sulbactam)



6. CONTROL DE CAMBIOS DOCUMENTAL F15-DT-000

NOMBRE DEL DOCUMENTO: FFT AMPIDELT ®
VERSIÓN ACTUAL DEL DOCUMENTO V02

IDENTIFICACIÓN DE CAMBIOS		
Versión No	Naturaleza del cambio	Fecha de creación o modificación
02	Actualización de dirección de LABORATORIOS DELTA SAS	01-2021 Próxima revisión 01-2024
03	Inclusión de iconografía	02-2023 Próxima revisión 02-2026
04	Actualización de reg INVIMA	07-2023 Próxima revisión 07-2026

Revisado por Dirección Técnica Mónica María Gómez Valencia.
Aprobado por Dirección Farmacéutica Fabio Ramirez



Laboratorios Delta S.A.S. tiene disponibles los siguientes medios para reportar cualquier EVENTO ADVERSO relacionado con nuestros medicamentos.

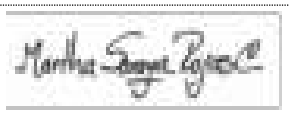
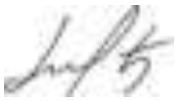
- Página web: www.labdelta.com (reporte en línea)
- Correos electrónicos: dirfarmaceutico@labdelta.com, direcciontecnica@labdelta.com
- Teléfono: 3117499149 - 604 3344033

Fecha actualización:
Julio de 2023

Fuentes bibliográficas:
Registro INVIMA, inserto, ficha técnica, estudios de calidad, estabilidad del producto, guías y protocolos de uso; especificaciones farmacopea, entre otros.

INFORMACIÓN PROPIEDAD DE LABORATORIOS DELTA S.A.S.
Este documento no debe ser reproducido o divulgado a otros sin previa autorización de LABORATORIOS DELTA S.A.S.
El usuario se hace responsable del adecuado uso de este documento conforme a la versión vigente.
2023 Laboratorios Delta S.A.S / Todos los derechos reservados.

Línea Nacional de Servicio al Cliente: 01 8000 413 765 Línea de atención: (57-4) 562 61 41 y (57-4) 334 40 33 ext. 106
delta@labdelta.com ***www.labdelta.com***

Actividad	***ELABORÓ***	***REVISÓ***	***AUTORIZÓ***
Firma y Fecha			
	2021-02-28	2021-03-01	2021-03-01
Nombre y Cargo	Olga Patricia Ospina C. *Coordinadora de Calidad*	Martha Soraya Rojas *Dir. Técnica y de Regulatorios*	Luperly Sabogal Martínez *Gerente General*

INFORMACION GENERAL	
Nombre del medicamento:	AMPICILINA 0.5 g, POLVO PARA RECONSTRUIR A SOLUCION INYECTABLE
Nombre genérico:	Ampicilina
Concentración:	Cada vial contiene ampicilina sódica equivalente a 0.5 g de ampicilina base
Composición cualitativa - cuantitativa	Cada vial contiene: **PRINCIPIO ACTIVO:** Ampicilina sódica (Equivalente a ampicilina 0.5 g) **EXCIPIENTES:** No contiene
Registro sanitario:	INVIMA 2020M-0014363-R1
Fecha de vencimiento del Registro sanitario:	2025/09/08
Vida útil:	(3) años a partir de la fecha de fabricación.
Almacenamiento:	Consérvese a temperatura inferior a 30°c. En su envase y empaque original. La solución para infusión en agua para inyección, conservada a 30°C es estable por 4 horas. La solución para infusión en solución de NaCl 0.9%, conservada a 30°C es estable por 2 horas.
Transporte refrigerado:	No

PRESENTACIONES COMERCIALES:		
Descripción	**Código CUM**	**Código de Barras**
Caja plegadiza x 10 viales de vidrio transparente con tapón de caucho, tapa plástica y agrafe de aluminio	20054702-3	
Caja plegadiza x 50 viales de vidrio transparente con tapón de caucho, tapa plástica y agrafe de aluminio	20054702-5	

INFORMACION FABRICANTE E IMPORTADOR		
Modalidad:	Importar y vender	
Titular:	North China Pharmaceutical Co (NCPC)	
Fabricante del producto:	North China Pharmaceutical Co (NCPC)	
Importador :	SICMAFARMA S.A.S.	
Condición de venta:	Con formula facultativa. Medicamento Esencial: Si ■ No ☐ Medicamento Control especial: Si ☐ No ■	

CLASIFICACION ATC DEL PRODUCTO					
ATC	**SUSTANCIA QUÍMICA**	**SISTEMA ORGÁNICO**	**GRUPO FARMACOLÓGICO**	**SUBGRUPO FARMACOLÓGICO**	**SUBGRUPO QUÍMICO**
J01CA01	AMPICILINA	ANTIINFECCIOSOS PARA USO SISTEMICO	ANTIBACTERIANOS PARA USO SISTEMICO	ANTIBACTERIANOS BETALACTAMICOS	PENICILINAS CON ESPECTRO AMPLIADO

RESUMEN FARMACOLOGICO

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

IM - Intramuscular
IV – Intravenosa

INDICACIONES

Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la ampicilina.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la ampicilina o cualquiera de los componentes. Antecedente de una reacción de hipersensibilidad previa a cualquiera de las penicilinas.
La ampicilina también está contraindicada en infecciones causadas por la producción de penicilinasa.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES

Se recomienda reservar la forma parenteral para infecciones moderadas y graves, o para los pacientes que no puedan tomar la vía oral. Una vez estabilizado el paciente y/o la deglución, debe iniciar Ampicilina de vía de administración oral.
Cuando se dispone de información de cultivo y susceptibilidad, deben considerarse al seleccionar o modificar 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. Se debe continuar con el tratamiento requerido, incluyendo procedimientos. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilactoide) graves y ocasionalmente fatales en pacientes en tratamiento con penicilina aunque la anafilaxia es más frecuente después de la terapia parenteral, se ha producido en pacientes con penicilinas orales estas reacciones son más propensas a ocurrir en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina y/o antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos antes de iniciar la terapia con una penicilina, se debe realizar una investigación cuidadosa sobre las reacciones de hipersensibilidad previas a las penicilinas, las cefalosporinas y otros alérgenos si se produce una reacción alérgica, se debe suspender el medicamento y se debe instituir la terapia apropiada. Las reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento inmediato de emergencia con epinefrina, oxígeno, esteroides intravenosos y manejo de vías respiratorias, incluida la intubación. Se ha evidenciado diarrea asociada a clostridium Difficile al uso de los agentes antibacterianos incluida la Ampicilina. Este evento adverso se puede presentar hasta dos

meses después de iniciado el tratamiento y puede variar desde diarrea leve a colitis fatal y se debe a alteración de la flora que provoca el sobrecrecimiento de c.difficile. En caso de cepas hiperproductoras de hipertoxina pueden ser refractarias a tratamiento por lo que aumentan la morbilidad y mortalidad. Se debe considerar en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Si se sospecha debe suspenderse el tratamiento instaurado, iniciar el manejo adecuado y monitoreo.
Se debe considerar la sobreinfección de organismos micoticos u otros patógenos. En ese caso se debe suspender el medicamento y sustituir por el tratamiento adecuado. Un alto porcentaje (43 a 100 por ciento) de pacientes con mononucleosis infecciosa que reciben ampicilina desarrollan una erupción cutánea, por lo general, la erupción aparece de 7 a 10 días después del inicio de la terapia con ampicilina oral y permanece durante unos días a una semana después de suspender el medicamento, en la mayoría de los casos, la erupción es maculopapular, pruriginosa y generalizada. Por lo tanto, no se recomienda la administración de ampicilina en pacientes con mononucleosis, se desconoce si la erupción es atribuible a una reacción alérgica a la ampicilina. La indicación y duración del tratamiento antibiótico debe realizarse según indicación médica, de lo contrario carece de beneficios y aumenta el riesgo de desarrollo de resistencia bacteriana. El tratamiento requiere de seguimiento periódico de la función renal, hepática y hematopoyética. Se ha observado elevación transitoria de la transaminasa sérica después de la administración de ampicilina. La importancia clínica de este hallazgo aún no se ha establecido.

Embarazo:
Categoría b. Estudios en animales no revelaron evidencia de daño al feto. No existen estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas. Debe usarse en mujeres embarazadas solo si es estrictamente necesario.

Lactancia:
La ampicilina se excreta en pequeñas cantidades en la leche humana, por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administran antibióticos de clase ampicilina a una mujer lactante.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la Fertilidad:
No se han realizado estudios en animales a largo plazo con este medicamento.

PRESENTACIÓN MEDICAMENTO

- **CAJA DE 50 VIALES**



"Material de consulta exclusiva para profesionales de la salud."

VERSIÓN	DESCRIPCIÓN MODIFICACIÓN	FECHA
00	Primera versión dentro del SGC.	2017/09/07
01	Actualización por renovación registro sanitario	2021/02/28

Información Para Prescribir
Amfotericina B 50 mg

Ítem	Descripción
Nombre del medicamento	Amfotericina B 50 mg
Composición	Cada frasco ampolla contiene Amfotericina b 50 mg
Forma farmacéutica	Polvo liofilizado para Solución inyectable
Clasificación terapéutica	Código ATC: J02AA01. Grupo farmacoterapéutico: antimicóticos para uso sistémico, antibióticos
Vía de administración	Infusion I.V.
Datos Clínicos	
Indicaciones[1]	Amfotericina B deberá ser administrado principalmente a pacientes que tienen infecciones fúngicas progresivas y potencialmente amenazadoras para la vida. Este fármaco potente no deberá ser usado para tratar infecciones fúngicas no-invasivas tales como infecciones fungosas de las mucosa oral, candidiasis vaginal y candidiasis esofágica en pacientes que tienen conteos normales de neutrófilos. Amfotericina B intravenoso está específicamente indicado para tratar infecciones fúngicas potencialmente amenazadoras para la vida: aspergilosis, criptococosis (torulosis), blastomicosis de Norteamérica, candidiasis sistémica, coccidiodomicosis, histoplasmosis, zigomicosis, incluyendo mucormicosis debida a especies susceptibles del género Absidia, Mucor y Rhizopus, e infecciones debidas a especies susceptibles relacionadas a Conidiobolus, Basidiobolus y sporotricosis. La anfotericina B puede ser útil para el tratamiento de la leishmaniasis cutáneomucosa americana, pero no es el fármaco preferido como terapia principal.
Dosis y Posología[3]	Amfotericina B debe administrarse mediante perfusión intravenosa durante un período de 2 a 6 horas. La reducción de la velocidad de infusión puede reducir la incidencia de efectos secundarios. La dosis diaria inicial debe ser de 0.25 mg / kg de peso corporal, aumentando gradualmente hasta un nivel de 1.0 mg / kg de peso corporal, dependiendo de la respuesta individual y la tolerancia. Dentro del rango de 0,25-1,0 mg/kg, la dosis diaria debe mantenerse en el nivel más alto, que no se acompañe de una toxicidad inaceptable. En pacientes gravemente enfermos, la dosis diaria puede aumentarse gradualmente hasta un total de 1,5 mg / kg. Dado que la amfotericina B se excreta lentamente, la terapia puede administrarse en días alternos en pacientes con dosis más altas. Varios meses de terapia suelen ser necesarios; un período más corto de terapia puede producir una respuesta inadecuada y llevar a una recaída. Al comenzar todos los nuevos cursos de tratamiento, es aconsejable administrar una dosis de prueba inmediatamente antes de la primera dosis. Debe infundirse un volumen de la infusión que contenga 1 mg (es decir, 10 ml) durante 20-30 minutos y se debe observar cuidadosamente al paciente durante al menos otros 30 minutos. Se debe tener en cuenta que las respuestas de los pacientes a la dosis de prueba pueden no ser predictivas de efectos secundarios graves posteriores. Los pacientes con una infección micótica grave y que progresa rápidamente, con una buena función cardiopulmonar y que tolera la dosis de prueba sin una reacción grave, pueden recibir 0,3 mg / kg de amfotericina B por vía intravenosa durante un período de 2 a 6 horas. Para los pacientes con insuficiencia cardiopulmonar o reacción grave a la dosis de prueba, se recomienda una dosis más baja (es decir, de 5 a 10 mg). Las dosis pueden aumentarse gradualmente de 5 a 10 mg por día hasta una dosis diaria final de 0,5 a 1 mg / kg.

	Cuando se interrumpe la medicación durante un período de más de siete días, se debe reanudar la terapia comenzando con el nivel de dosis más bajo, es decir, 0,25 mg / kg de peso corporal y aumentar gradualmente. **PRECAUCIÓN:** En ninguna circunstancia se debe exceder una dosis diaria total de 1.5 mg / kg. La sobredosis de amfotericina B puede provocar un paro cardíaco o cardiorrespiratorio potencialmente mortal (ver secciones Advertencias y Precauciones y Sobredosis). La concentración recomendada para perfusión intravenosa es de 10 mg / 100 ml. Población pediátrica: La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos no se han establecido mediante estudios adecuados y bien controlados. Las infecciones fúngicas sistémicas se han tratado en pacientes pediátricos con informes de efectos secundarios similares a los observados en adultos. Personas mayores: No hay recomendaciones específicas de dosificación o precauciones.
Contraindicaciones$_2$	No debe ser administrado a pacientes que hayan tenido hipersensibilidad documentada a cualquiera de sus componentes a menos que en opinión del médico, las ventajas de emplear este medicamento superan el riesgo de hipersensibilidad. En el tratamiento de pacientes con diálisis renal, este medicamento deberá administrarse solamente al final de cada período de diálisis. Se deberá monitorear en forma regular los electrolitos séricos, particularmente el potasio y el magnesio, embarazo y lactancia.
Precauciones y advertencias$_3$	El tratamiento prolongado con amfotericina B suele ser necesario. Las reacciones desagradables son bastante comunes cuando el medicamento se administra por vía parenteral a dosis terapéuticas. Algunas de estas reacciones son potencialmente peligrosas. Por lo tanto, la amfotericina B se debe usar por vía parenteral solo en pacientes hospitalizados o bajo observación clínica cercana. Si la creatinina sérica supera los 260 micromol/L, debe suspenderse el medicamento o la dosis debe reducirse notablemente hasta que mejore la función renal. Los recuentos sanguíneos semanales y las determinaciones de potasio en suero también son recomendables. También se han observado niveles bajos de magnesio en suero durante el tratamiento con amfotericina B. El tratamiento debe interrumpirse si los resultados de las pruebas de función hepática (aumento de bromosulfaleína, fosfatasa alcalina y bilirrubina) son anormales. La leucoencefalopatía ha sido reportada muy ocasionalmente después del uso de la inyección de amfotericina B en pacientes que recibieron irradiación corporal total. La mayoría de estos pacientes recibieron altas dosis acumuladas de amfotericina B. Los informes de eventos neurológicos como aracnoiditis, mielopatía, paresia y la parálisis se han asociado con la vía de administración intratecal. La infusión intravenosa rápida, durante menos de una hora, en particular en pacientes con insuficiencia renal, se ha asociado con hiperpotasemia y arritmias y, por lo tanto, debe evitarse. Corticosteroides no deben administrarse concomitantemente a menos que sean necesarios para controlar las reacciones a los medicamentos. Otros antibióticos nefrotóxicos y agentes antineoplásicos no deben administrarse concomitantemente, excepto con gran precaución. Se debe tener cuidado para prevenir una sobredosis, lo que puede resultar en un paro cardíaco o cardiorrespiratorio potencialmente mortal. Verifique el nombre del producto y la administración previa de la dosis, especialmente si la dosis prescrita supera los 1,5 mg / kg (consulte las secciones Posología y forma de administración y Sobredosis).

<table>
<tr><td>Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción[3]</td><td>La administración concomitante de fármacos nefrotóxicos o antineoplásicos debe evitarse si es posible.
La hipopotasemia después de la terapia con amfotericina B puede potenciar la toxicidad de los glucósidos de digital o mejorar las acciones curariformes de los relajantes musculares esqueléticos.
Los corticosteroides y la corticotropina (ACTH) pueden aumentar la pérdida de potasio debida a la amfotericina B.
La toxicidad de la flucitosina puede aumentar durante la administración concomitante, posiblemente debido a un aumento en su captación celular y / o deterioro de su excreción renal.
En ocasiones, se han observado reacciones pulmonares agudas en pacientes que recibieron amfotericina B durante o poco después de transfusiones de leucocitos. Es aconsejable separar estas infusiones en la medida de lo posible y controlar la función pulmonar.</td></tr>
<tr><td>Embarazo, fertilidad y lactancia[3]</td><td><u>Embarazo</u>
No se ha establecido la seguridad de uso en el embarazo; por lo tanto, debe usarse durante el embarazo solo si los posibles beneficios que se derivan superan los riesgos potenciales involucrados.

<u>Lactancia</u>
No se sabe si la amfotericina B se excreta en la leche humana. Como la excreción de amfotericina B en la leche humana es posible, y teniendo en cuenta su toxicidad potencial, debe utilizarse en madres lactantes solo si los posibles beneficios que se derivan superan los riesgos potenciales involucrados. Además, es prudente recomendar a una madre en período de lactancia que interrumpa la lactancia.</td></tr>
<tr><td>Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria[3]</td><td>Irrelevante</td></tr>
<tr><td>Reacciones adversas[3]</td><td>Si bien algunos pacientes pueden tolerar las dosis intravenosas completas de amfotericina B sin dificultad, la mayoría exhibirá cierta intolerancia, especialmente durante el inicio de la terapia. En pacientes que experimentan reacciones adversas, éstas pueden hacerse menos graves al administrar aspirina, otros antipiréticos, antihistamínicos o antieméticos. La petidina (25 a 50 mg IV) se ha usado en algunos pacientes para disminuir la duración o la intensidad de los escalofríos y la fiebre después de la terapia con amfotericina B.
Las reacciones febriles pueden disminuir por la administración intravenosa de pequeñas dosis de corticosteroides suprarrenales, por ejemplo, 25 mg de hidrocortisona. Esto se puede administrar justo antes o durante la infusión de amfotericina B. La dosis y la duración de dicha terapia con corticosteroides se deben mantener al mínimo. La administración del fármaco en días alternos puede disminuir la anorexia y la flebitis. La adición de una pequeña cantidad de heparina (1000 unidades por infusión) a la infusión, la rotación del lugar de la inyección, el uso de una aguja pediátrica en la vena del cuero cabelludo y la terapia de en días alternados pueden disminuir la incidencia de tromboflebitis y problemas de coagulación. La extravasación puede causar irritación química.

La siguiente tabla enumera todos los eventos adversos. La lista se presenta por clase de órgano del sistema y frecuencia, que se define mediante la siguiente convención:
muy común (≥1 / 10), común (≥1 / 100 a <1/10), poco común (≥1 / 1,000 a <1 / 100), raro (≥1 / 10,000 a <1 / 1,000), muy raro (<1 / 10,000), no conocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<table>
<tr><th>Sistema de clase de órganos</th><th>Frecuencia</th><th>Evento Adverso (MedDRA)</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</td><td>Común</td><td>Anemia</td></tr>
<tr><td>Poco común</td><td>Agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia</td></tr>
<tr><td>Raro</td><td>Coagulopatía, eosinofilia, leucocitosis</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	Trastornos del sistema inmunológico	Raro	Reacciones anafilácticas / anafiláctoides
	Metabolismo y trastornos de la nutrición.	Muy común	Hipopotasemia
		Común	Hipomagnesemia, disminución del apetito.
		Raro	Hipercalemia
	Trastornos del sistema nervioso	Común	Dolor de cabeza
		Poco común	Neuropatía periférica
		Raro	Encefalopatía, convulsiones.
	Trastornos de los ojos	Raro	Visión borrosa, Diplopía.
	Trastornos del oído y del laberinto	Raro	Sordera, acúfenos y vértigo.
	Desórdenes cardíacos	Poco común	Arritmias incluyendo fibrilación ventricular
		Raro	Paro cardíaco e insuficiencia cardíaca
	Trastornos vasculares	Muy común	Hipotensión
		Raro	Hipertensión, shock
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy común	Disnea
		Poco común	Broncoespasmo
		Raro	Alveolitis alérgica, edema pulmonar no cardiogénico.
	Desórdenes gastrointestinales	Muy común	Náuseas, vómitos
		Común	Diarrea
		Poco común	Dolor abdominal superior
		Raro	Dispepsia, gastroenteritis hemorrágica, melena
	Trastornos hepatobiliares	Común	anomalías en las pruebas de función hepática, función hepática anormal
		Poco común	Ictericia
		Raro	Insuficiencia hepática aguda
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	Erupción
		Raro	Erupción maculopapular, prurito, exfoliación de la piel, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco común	Mialgia
		Raro	Artralgia
	Trastornos renales y urinarios	Muy común	Anomalías en las pruebas de función renal incluyen *: azotemia, hipoestenia, acidosis tubular renal y nefrocalcinosis
		Común	Insuficiencia renal aguda
		Poco común	Insuficiencia renal
		Raro	Anuria, diabetes insípida nefrogénica, oliguria
	Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio	Muy común	Escalofríos (que ocurren generalmente dentro de los 15 a 20 minutos posteriores al inicio del tratamiento), pirexia

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td rowspan="3"></td><td>Común</td><td>Dolor en el lugar de la inyección (con o sin flebitis o tromboflebitis)</td></tr>
<tr><td>Poco común</td><td>Enrojecimiento</td></tr>
<tr><td>Raro</td><td>Dolor y malestar</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Investigaciones</td><td>Muy común</td><td>Aumento de la creatinina en sangre.</td></tr>
<tr><td>Raro</td><td>Peso disminuido</td></tr>
</table>

* Se observa comúnmente y suele mejorar con la interrupción de la terapia; sin embargo, a menudo ocurre un deterioro permanente, especialmente en aquellos pacientes que reciben grandes cantidades acumuladas (más de 5 g) de amfotericina B. El tratamiento concomitante con diuréticos puede ser una predisposición para el deterioro renal, mientras que la reposición de sodio o la suplementación pueden reducir la aparición de nefrotoxicidad.
</td></tr>
<tr><td>Sobredosis[3]</td><td>La sobredosis de amfotericina B puede provocar un paro cardíaco o cardiorrespiratorio potencialmente mortal. Si se sospecha una sobredosis, suspenda la terapia y controle el estado clínico del paciente (p. Ej., La función cardiorrespiratoria, renal y hepática, los electrolitos séricos, el estado hematológico) y administre la terapia de apoyo según sea necesario. La amfotericina B no es hemodializable. Antes de restablecer la terapia, la condición del paciente debe estabilizarse (incluida la corrección de las deficiencias de electrolitos, etc.).</td></tr>
<tr><td colspan="2">Propiedades Farmacológicas</td></tr>
<tr><td>Propiedades Farmacodinámicas[3]</td><td>La amfotericina B es un antibiótico antifúngico polieno activo contra una amplia gama de levaduras y hongos similares a la levadura, incluida la Cándida albicans. La amfotericina cristalina B es insoluble en agua; por lo tanto, el antibiótico se solubiliza mediante la adición de desoxicolato de sodio para formar una mezcla que proporciona una dispersión coloidal para administración parenteral. La amfotericina B es fungistática en lugar de fungicida en concentraciones obtenibles en fluidos corporales. Probablemente actúa uniéndose a los esteroles en la membrana celular de los hongos con un cambio resultante en la permeabilidad de la membrana que permite la filtración de componentes intracelulares. Las membranas celulares de los mamíferos también contienen esteroles y se ha sugerido que el daño a las células humanas y fúngicas puede compartir mecanismos comunes. No se han descrito cepas de Cándida resistentes a la amfotericina B en el uso clínico, y aunque las pruebas in vitro producen una pequeña cantidad de aislamientos resistentes, esto ocurre solo después de subcultivos repetidos.</td></tr>
<tr><td>Propiedades farmacocinéticas[3]</td><td>Una infusión intravenosa inicial de 1 a 5 mg de amfotericina B por día, aumentada gradualmente a 0,65 mg / kg por día, produce concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 2 a 4 mg / L que pueden persistir entre dosis desde la vida media plasmática de la amfotericina B es de aproximadamente 24 horas. Se ha informado de que la amfotericina B está altamente unida (más del 90%) a las proteínas plasmáticas y es poco dializable.
La amfotericina B se excreta muy lentamente por los riñones, y del 2 al 5% de una dosis dada se excreta en forma biológicamente activa. Después de interrumpir el tratamiento, el medicamento puede detectarse en la orina durante al menos siete semanas. La producción urinaria acumulada durante un período de siete días equivale a aproximadamente el 40% de la cantidad de medicamento infundido. Se desconocen los detalles de la distribución tisular y las posibles vías metabólicas.</td></tr>
<tr><td>Datos Preclínicos de Seguridad[3]</td><td>No hay más datos relevantes.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Datos Farmacéuticos</td></tr>
<tr><td>Lista de excipientes</td><td>Deoxicolato de Sodio
Fosfato de Sodio Monobásico Monohidrato
Hidróxido de sodio
Agua para inyección</td></tr>
</table>

Incompatibilidades[3]	No reconstituir con soluciones salinas. El uso de cualquier diluyente distinto de los recomendados o la presencia de un agente bacteriostático en el diluyente puede causar la precipitación de la amfotericina B.
Periodo de validez	36 meses
Precauciones especiales de conservación	Consérvese refrigerado a temperatura entre 2°C-8°C, protéjase del calor y la luz
Modo de preparación	**Reconstitución:** la solución inyectable concentrada se prepara añadiendo 10mL de agua estéril para inyección al frasco que contiene la amfotericina, agite hasta completar la disolución y proteja el producto de la luz. La solución reconstituida concentrada es estable por 24 horas a temperatura inferior a 30° C y por 7 días refrigerada en entre 2°C a 8°C. **Dilución:** las soluciones para infusión que proporcionan 0,5mg, 0,2mg y 0,1mg de amfotericina por mL, se obtienen al diluir 50mg de amfotericina en 100mL, 250mL y 500mL de Dextrosa al 5%, respectivamente. estas soluciones son estables durante 24 horas a temperaturas inferior a 30°C y durante 4 días en refrigeración entre 2°C a 8° C. Las soluciones diluidas no utilizadas deben desecharse.
Naturaleza y contenido del envase	Frasco ampolla de vidrio tipo I incoloro, tapón gris de bromobutilo y agrafe de aluminio con flip off
Fecha de revisión de la monografía	24.03.2020
Referencias Bibliográficas	1. Comisión revisora. Sala especializada de medicamentos y productos biológicos. Acta No. 24 de 2009 # 2.7.18. Disponible en: https://www.invima.gov.co/images/pdf/salas-especializadas/Sala_Especializada_de_Medicamentos/acta2009/acta242009_medicamentos.pdf 2. Comisión revisora. Sala especializada de medicamentos y productos biológicos. Acta No. 34 de 2011# 3.12.7. Disponible en: https://www.invima.gov.co/images/pdf/salas-especializadas/Sala_Especializada_de_Medicamentos/acta2011/ACTA_No_34_DE_2011.pdf 3. Fungizone 50mg Powder for Sterile Concentrate. Summary of product characteristics. Disponible en: https://www.medicines.org.uk/emc/product/10716

Histórico control de cambios Vitalis S.A.C.I.

Fecha	Versión	Tipo de Cambio	Responsable	Descripción
17.07.2020	4	Aprobación	**Luz Adriana Aristizábal, M.D**	Aprobación
17.07.2020	4	Modificación	**Katalina Rodríguez**	Se actualiza información respecto a **precauciones** especiales de conservación
14.04.2020	3	Aprobación	**Luz Adriana Aristizábal, M.D**	Aprobación
24.03.2020	3	Modificación	**Katalina Rodríguez**	Actualización IPP de acuerdo con Actas de comisión revisora emitidas por el INVIMA
21.11.2018	2	Aprobación	**Luz Adriana Aristizábal, M.D**	Aprobación
16.11.2018	2	Modificación	**Katalina Rodríguez**	Actualización IPP de acuerdo con Actas de comisión revisora emitidas por el INVIMA
28.03.2018	1	Creación	**Carolina Rosas Jiménez, M.D**	Elaboración de IPP

Información para prescribir AmBisome®: Colombia

1. NOMBRE COMERCIAL:

AmBisome®

Firmado digitalmente por Valentina Córdoba
Fecha: 2016.09.20 15:08:36 -05'00'

2. NOMBRE GENÉRICO:

Anfotericina B

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Polvo para solución para infusión. Polvo amarillo liofilizado estéril.

Cada vial contiene como principio activo 50 mg de anfotericina B (por UC unidades) encapsulados en liposomas. Una vez reconstituido, el concentrado contiene 4 mg/ml de Anfotericina B

Lista de excipientes
Fosfatidilcolina hidrogenada de soja
Colesterol
Distearoilfosfatidilglicerol
Alfa tocoferol
Sacarosa
Succinato disódico hexahidratado
Hidróxido de sodio
Ácido clorhídrico

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

AmBisome® está indicado como tratamiento de primera elección alternativo a la anfotericina convencional en situaciones donde la toxicidad, particularmente renal impide el uso de la convencional:

- El tratamiento de infecciones micóticas sistémicas y profundas.

- El tratamiento empírico en fiebre de origen desconocido (FOD) en pacientes neutropénicos (fiebre persistente que no responde a un mínimo de 96 horas de tratamiento antibiótico y que se sospecha infección micótica.

- La terapia de la Leishmaniasis visceral

Estas fórmulas no deben emplearse en la intimidación de formas diferentes de las aprobadas para el uso en seres humanos que no den resultados satisfactorios o patológicos positivos.

6. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos para uso sistémico, antibióticos; código ATC: J02AA01.

La Anfotericina B es un antibiótico antifúngico poliénico macrocíclico, producido por *Streptomyces nodosus*.

Los liposomas son vesículas esféricas cerradas formadas por una variedad de sustancias anfílicas como lípidos. Los lípidos se organizan en capas de una molécula de espesor separadas por compartimentos acuosos. El grupo liposomal de la Anfotericina B permite la transferencia de fármaco activo a las células infectadas por hongos.

La Anfotericina B es fungistático o fungicida dependiendo de la concentración alcanzada en los fluidos corporales y la susceptibilidad del hongo. Se piensa que el fármaco actúa mediante el enlace a los esteroles de la membrana celular fúngica, con un resultado particular en la permeabilidad celular y membrana que permite el escape de una variedad de moléculas pequeñas. Las membranas celulares mamíferas también contienen esteroles, y se ha sugerido que los daños a las células humanas y células fúngicas causados por Anfotericina B podrían compartir mecanismos comunes.

Microbiología

La Anfotericina B, el componente antifúngico de AmBisome®, demuestra un rango elevado de actividad *in vitro* contra muchas especies de hongos. La mayoría de las especies de *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor* spp. y *Aspergillus* fúngicos son inhibidas por concentraciones de Anfotericina B en rangos de 0,03 a 1,0 µg/ml *in vitro*. La Anfotericina B tiene un efecto mínimo o ninguno sobre las bacterias y virus.

Deberán obtenerse muestras de cultivos fúngicos y hacerse otros estudios pertinentes de laboratorio, serología, histopatología antes de iniciarse la terapia para certificar los organismos causales. La terapia puede iniciarse antes de conocer los resultados de los cultivos y otros estudios de laboratorio; sin embargo, una vez que se tengan los resultados, deberán modificarse apropiadamente las decisiones antifúngicas.

La susceptibilidad puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas y se recomienda contar con información local sobre la susceptibilidad especialmente al tratar infecciones graves. La información presentada en las Tablas 1 y 2 es sólo una guía para las probabilidades de susceptibilidad o falta de ella de los microorganismos a AmBisome®. A pesar de que la resistencia intrínseca en los hongos, por ejemplo, para algunas cepas de *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida lusitaniae* y *Aspergillus terreus*, la incidencia de resistencia de hongos a la Anfotericina B

La resistencia intrínseca, que puede ser adquirida o desarrollada, debido a la disminución de la capacidad de organismo fúngico para modificar su blanco celular mediante un cambio en el tipo de esterol, llevando a una reducción de la unión de Anfotericina B a la membrana celular fúngica.

Se han desarrollado métodos de susceptibilidad para levaduras y mohos formadores de esporas siguiendo los estándares del Subcomité de métodos de susceptibilidad antifúngica del Comité Europeo sobre pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (EUCAST-EUCAST Subcommittee on Antifungal Agents Chemother. 2008;52(9):3209-41). En las Tablas 1 y 2 se dan los datos de susceptibilidad in vitro.

Tabla 1. Susceptibilidad in vitro de AmBisome® contra especies de levadura

Especies	No. de aislados	Rango (µg/ml)
Especies Candida		
Candida albicans	28	0.0154-[illegible]
Candida glabrata	10	0.5-[illegible]
Candida parapsilosis	18	0.5-[illegible]
Candida krusei	18	0.5-2
Candida guilliermondii	6	0.06-0.125
Candida lipolytica	10	0.25-1
Candida pelliculosa	4	0.06-0.12
Otros		
Saccharomyces cerevisiae	3	0.06-0.06
Cryptococcus neoformans var. neoformans	10	0.06-0.12
Cryptococcus neoformans var. gattii	3	0.03-0.06
Trichosporon asahii	3	0.03-0.06
Trichosporon cutaneum	2	0.01-0.02
Rhodotorula mucilaginosa	2	0.03-0.25

Tabla 2: Susceptibilidad in vitro de AmBisome® contra especies de hongos

Especies	No. de aislados	Rango (µg/ml)
Especies Aspergillus		
Aspergillus fumigatus	20	0.5-2
Aspergillus flavus	24	2-4
Aspergillus terreus	21	1-4
Aspergillus niger	13	1-2
Zygomycetos		
Rhizomucor pusillus	17	0.5-2 (95
Absidia corymbifera	7	0.125-1
Absidia spp.	12	0.5-2
Rhizopus arrhizus var. oryzae	3	0.03-0.25
Rhizopus spp.	3	1-4
Rhizopus spp.	12	1-4
Mucor, Rhizomucor, Rhizopus spp.	3	0.03-0.5
Especies Zygomycetos	11	0.03-0.5
Zygomycetos	4	0.5-4
Otros		
Scedosporium prolificans	2	>8
Scedosporium apiospermum	3	1-2
Penicillium marneffei	2	0.06-0.25
Penicillium spp.	2	0.5-1
Fusarium solani	2	4-8
Fusarium oxysporum	2	0.06-0.5
Sporothrix schenckii	2	1-2
Curvularia lunata	2	0.125-0.5
Phialophora richardsiae	2	0.01-0.03
Exophiala jeanselmei	2	0.5-1

Se ha demostrado que AmBisome® se elimina en menor cantidad de la circulación sistémica por fagocitosis (células y tejidos del sistema reticuloendotelial). En animales infectados con Histoplasma capsulatum y tratados con AmBisome®, de Bougas, y col., se registraron niveles de droga de AmBisome® durante 7 días, mientras que el anfotericina B desoxicolato de sodio y no se observó toxicidad. En ratones infectados con Cryptococcus neoformans, AmBisome® fue >5 veces más efectivo y >25 veces menos tóxico que la Anfotericina B.

Experiencia clínica

Se ha establecido la eficacia de AmBisome® en diferentes ensayos clínicos para el tratamiento de infecciones micóticas sistémicas como terapia empírica para la fiebre de origen desconocido en pacientes neutropénicos y para el tratamiento de la leishmaniasis visceral. Estos estudios incluyen estudios comparativos aleatorizados de AmBisome® contra la Anfotericina B convencional en infecciones confirmadas por Aspergillus y Candida. Dentro de la eficacia de los dos medicamentos fue equivalente sin embargo AmBisome® fue mejor tolerado. En pacientes neutropénicos febriles adultos y pediátricos que se sospecha que padecen una infección fúngica, los resultados de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego demostraron que la administración de 3 mg/kg/día de

AmBisome® es tan efectivo como la Anfotericina B convencional. Se ha demostrado que la eficacia de AmBisome® en el tratamiento de la leishmaniasis visceral en una población grande de pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos

Infecciones fúngicas invasivas por hongos filamentosos (FIF) que incluyen Aspergillus spp. Se ha demostrado la eficacia de AmBisome® en un estudio multicéntrico prospectivo, a gran escala, diseñado como primera línea de tratamiento en inmunocomprometidos, principalmente adultos y niños neutropénicos durante más días y por infecciones fúngicas invasivas de hongos filamentosos demostradas o probables (Estudio AmBiLoad). Los pacientes fueron aleatorizados durante 12 semanas. Se comparó un régimen estándar de combinación de 3 mg/kg/día (N=115) con un régimen de dosis de impregnación de 10 mg/kg/día (N=341) durante los primeros 14 días de tratamiento seguidas por una dosis de 3 mg/kg/día en ambos grupos y acorde a las necesidades clínicas. Las tasas de respuesta global favorable fueron del 30% en los pacientes del grupo tratado con la dosis estándar y del 46% en los pacientes del grupo tratado con la dosis de impregnación en el conjunto de datos definido de acuerdo con la intención de tratamiento. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La mediana del tiempo hasta la resolución de la fiebre fue similar en los grupos tratados con la dosis estándar y con la dosis de impregnación de 9 y 8 días, respectivamente. Doce semanas después de la primera dosis de AmBisome® la supervivencia fue del 72% en el grupo tratado con la dosis estándar y del 68% en el grupo que recibió la dosis de impregnación, una diferencia que no es estadísticamente significativa.

Candidiasis invasiva: AmBisome® (3 mg/kg/día) ha sido efectivo como la micafungina y el voriconazol (pacientes de 40 kg o > 3 mg/kg/día; pacientes de < 40 kg) para el tratamiento de primera línea de candidemia y candidiasis invasiva en un estudio multinacional de no inferioridad, aleatorizado, doble ciego en adultos y niños. La mediana del tiempo de administración de AmBisome® y micafungina fue de 15 días. La respuesta global favorable fue del 90.5% (76/84[90]) en el grupo tratado con AmBisome® y del 89.0% (115/129) en el grupo tratado con micafungina (conjunto de análisis por protocolo) (Kuse et al. Lancet 2007;369:1519-27). El subgrupo pediátrico, dentro de los pacientes (pacientes pediátricos, incluyendo neonatos prematuros, mostró una respuesta numérica más alta entre los pacientes tratados con AmBisome® de todas las edades, excepto los de recién nacidos prematuros. Las tasas de respuesta global favorable fueron 88.1% (37/42) para AmBisome® y 80.4% (37/46); para micafungina (conjunto de análisis por protocolo) (Cruciani-Tellez et al. The Pediatric Infectious Disease Journal 2010; 29 (8): 1-7).

Algunas otras infecciones: No hay estudios clínicos en mucormicosis (zygomycosis). Un estudio piloto de 20 pacientes comparó AmBisome® a altas dosis (10 mg/kg) con dosis estándar (3 mg/kg) en el tratamiento de primera línea de la mucormicosis. El ensayo fue suspendido prematuramente debido a la mortalidad significativamente mayor en el grupo de dosis estándar (9/10 [90%] vs. 5/10 [50%]). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad a las 12 semanas (6/10 [60%] vs. 4/10 [40%]). Un estudio retrospectivo que abarcó un período de 10 años incluyó a 25 pacientes hematológicos con mucormicosis demostrada o probable (según los criterios EORTC/MSG) tratados con AmBisome® (10 mg/kg/día) como terapia de primera línea. Se logró éxito en 16 pacientes (64%); nueve de los 25 pacientes tratados con Anfotericina B convencional (23%) y 7 de los 12 pacientes tratados con AmBisome® (58%) lograron volver a la terapia (Pagano et al. Haematologica 2004;89(8):207-14).

Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético de AmBisome®, con base en las concentraciones totales en plasma de Amfotericina B, se determinó en pacientes con cáncer con neutropenia febril y pacientes con trasplante de médula ósea que recibieron infusiones de 1 hora de 1 a 7.5 mg/kg/día de AmBisome® durante 5 a 29 días. AmBisome® posee un perfil farmacocinético significativamente diferente de reportado en la bibliografía para las presentaciones convencionales de Amfotericina B, con concentraciones en plasma más altas de Amfotericina B (Cmáx) y una mayor exposición ($AUC_{0-\infty}$) después de la administración de AmBisome® que con la Amfotericina B convencional.
Después de la primera y última dosis los parámetros farmacocinéticos de AmBisome® (media ± desviación estándar) variaron así:

Cmáx: 7.3 µg/mL (± 5.6) a 58.7 µg/mL (± 3.3)
$T_{1/2}$: 6.5 h (± 2.2) a 10.7 h (± 3.7)
$AUC_{0-\infty}$: 27 µg.h/mL (± 14) a 555 µg.h/mL (± 311)
Depuración (Cl): 1.1 mL/h/kg (± 0.4) a 5.1 mL/h/kg (± 4.4)
Volumen de distribución (Vss): 0.16 L/kg (± 0.07) a 0.44 L/kg (± 0.27)

Los valores farmacocinéticos mínimo y máximo no provienen necesariamente de las dosis más baja y más alta, respectivamente. Después de la administración de AmBisome® se alcanzó rápidamente un estado estacionario (generalmente en menos de 4 días con la dosificación).

La farmacocinética de AmBisome® después de la primera dosis no parece ser lineal, de manera que las concentraciones de AmBisome® en suero son inferiores a lo que se podría proporcionar el aumento de la dosis.

Se piensa que esta respuesta no proporcional a la dosis se debe a la saturación de la depuración sistémica inicial de AmBisome®. No se observó una acumulación significativa del fármaco en el plasma después de la administración repetida de 1 a 7.5 mg/kg/día. El volumen de distribución el día 1 y en el estado estacionario sugiere que ocurre una extensa distribución de AmBisome® en tejidos.
Después de la administración repetida de AmBisome®, la vida media de eliminación terminal ($T_{1/2\beta}$) para AmBisome® fue de aproximadamente 7 horas.

No se ha estudiado la cinética de AmBisome® en pacientes con insuficiencia hepática o en pacientes con insuficiencia renal.

Debido al tamaño de las partículas no ocurre filtración glomerular y eliminación renal de AmBisome®, reduciendo el potencial de nefrotoxicidad observado con las formulaciones convencionales de Anfotericina B.

Poblaciones especiales
No se ha estudiado formalmente el efecto de los trastornos renales sobre la farmacocinética de AmBisome®. Los datos sugieren que no es necesario hacer un ajuste de la dosis en pacientes bajo procedimientos de hemodiálisis o filtración; sin embargo, deberá evitarse la administración de AmBisome® durante el procedimiento.

5. CONTRAINDICACIONES:

AmBisome® está contraindicado en aquellos pacientes que han mostrado hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de los excipientes, a menos que, a juicio del médico, la condición que requiere tratamiento esté en peligro la vida y sea susceptible solamente para terapia de AmBisome®.

7. PRECAUCIONES GENERALES:

Se han reportado reacciones anafilácticas y anafilactoides en asociación con la infusión de AmBisome®. Para lograr las reacciones posibles a la infusión (fiebre y escalofríos) y minimizar la posible administración de una reacción, debería administrarse lentamente una dosis de prueba. Si ocurre una reacción anafiláctica/anafilactoide grave, debería detenerse inmediatamente la infusión y el paciente no debería recibir infusiones de AmBisome® en el futuro.

Pueden ocurrir otras reacciones graves relacionadas con la infusión durante la administración de productos que contienen anfotericina B incluyendo AmBisome®. Estas reacciones se describen a continuación. Aunque generalmente las reacciones relacionadas con la infusión no son graves, deberán considerarse las medidas de precaución para la prevención o tratamiento de estas reacciones en los pacientes que van a ser tratados con AmBisome®. Se ha reportado que las premedicaciones (por ejemplo, antihistamínicos, hidrocortisona, paracetamol, petidina y/o clorpromazina) pueden ser útiles en la prevención y tratamiento de estas reacciones.

En los estudios clínicos con AmBisome® se produjeron menos fiebre y escalofríos que con la Anfotericina B convencional, especialmente en el primer día de tratamiento; sin embargo, también pueden ocurrir reacciones adversas, más graves, incluso mortales.

En estudios de comparación de 3 mg/kg diarios de AmBisome® con dosis mayores de 3 mg/kg diarios se encontró que la incidencia de nefrotoxicidad, hipocalemia y hipoxemia fueron menos frecuentes en los pacientes tratados con dosis altas.

Se ha reportado toxicidad pulmonar aguda en pacientes tratados con Anfotericina B. El inicio y la aparición de insuficiencia respiratoria aguda ocurren generalmente poco después de iniciar la infusión. Se recomienda que se suspenda esta infusión por un período tan prolongado como sea posible y que se monitorice la función pulmonar.

En el tratamiento de pacientes diabéticos: Deberá considerarse que AmBisome® contiene aproximadamente 900 mg de sacarosa en cada vial.

En el tratamiento de pacientes bajo diálisis renal: Los datos existentes que no se incluyen aquí no indican un peligro para pacientes bajo procedimientos de hemodiálisis o diálisis peritoneal. Sin embargo, deberá evitarse la administración de AmBisome® durante el procedimiento.

Los pacientes con alteraciones hepáticas con intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben administrarse este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas. Algunos de los efectos indeseables de AmBisome® antes o posteriores podrían afectar la capacidad de conducir y utilizar maquinas.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Embarazo
En estudios de teratogenicidad en ratas y conejos se concluyó que AmBisome® no tiene potencial teratogénico en estas especies.

No se ha establecido la seguridad de AmBisome® en mujeres embarazadas. AmBisome® solo debe usarse durante el embarazo si los beneficios posibles derivados son mayores que los riesgos potenciales para el feto y la madre. Los niños nacidos de madres tratadas exitosamente con Anfotericina B convencional en primer trimestre, sin efectos obvios sobre el feto, pero el número de casos reportados es insuficiente para sacar conclusiones sobre la seguridad de AmBisome® en el embarazo.

Lactancia
Se desconoce si AmBisome® se excreta en la leche humana. Para tomar la decisión de amamantar durante el tratamiento con AmBisome® deberá considerarse tanto el riesgo potencial como los beneficios de la lactancia para el hijo y los beneficios del tratamiento con AmBisome® para la madre.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Las reacciones más comunes relacionadas con la infusión que se reportan que ocurren durante la administración de AmBisome® son fiebre y escalofríos/temblores. Las reacciones menos frecuentes relacionadas con la infusión podrían consistir en uno o más de los síntomas siguientes: opresión en el pecho, disnea, broncoespasmo, rubor, taquicardia, hipotensión y dolor en la espalda/extremidades (descrito como similar a dolor de estómago o dolor renal). Estas reacciones ocurren durante la infusión y pueden no ocurrir con cada dosis subsiguiente y generalmente empiezan dentro de las primeras tomas de 2 horas).

Además, las reacciones relacionadas con la infusión pueden también revertirse mediante el empleo de premedicación. Sin embargo, en el caso de reacciones graves relacionadas con la infusión podría ser necesario interrumpir permanentemente el uso de AmBisome® (ver sección 7).

En dos estudios comparativos, donde ciego los pacientes tratados con AmBisome® presentaron una incidencia significativamente menor de reacciones relacionadas con la infusión en comparación con los pacientes tratados con Anfotericina B convencional o un complejo lipídico de Anfotericina B.

En la base de estudios mundiales provenientes de ensayos clínicos abiertos, controlados, de comparación de AmBisome® con el tratado con Anfotericina B convencional en más de 1,000 pacientes las reacciones adversas reportadas fueron considerablemente menos graves y menos frecuentes entre los pacientes tratados con AmBisome®, que en aquellos tratados con Anfotericina B convencional.

Ocurre nefrotoxicidad en cierto medida con la Anfotericina B convencional en la mayoría de los pacientes tratados intravenosamente con el fármaco. En dos estudios doble ciego, la incidencia de nefrotoxicidad con AmBisome® (definida mediante el aumento de creatinina sérica de más de 2.0 veces el valor inicial) fue significativamente menor de la reportada con la Anfotericina B convencional o con el complejo lipídico de Anfotericina B.

Se han atribuido las siguientes reacciones adversas a AmBisome® con base en los datos de ensayos clínicos y experiencia post comercialización. La frecuencia se basa en el análisis de ensayos clínicos multicéntricos de 585 pacientes tratados con AmBisome®. se usa la siguiente convención para la frecuencia de las reacciones adversas (muy frecuentes a poco frecuentes) predominantemente elección. A continuación se dan las reacciones adversas por órganos del sistema usando MedDRA y clasificadas por frecuencia. Dirigirse también a la sección 11 sobre las anormalidades clínicas de laboratorio.

Las frecuencias se definen como: Muy
Frecuentes (≥ 1/10)
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100)
Muy raros (< 1/10.000, incluyendo no conocidos; no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseados se dan en orden decreciente de gravedad.

TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO
Poco frecuentes: reacción anafiláctoide.
No conocida: reacciones anafilácticas, hipersensibilidad.

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO
Frecuentes: cefalea
Poco frecuentes: convulsión

TRASTORNOS CARDIACOS
Frecuentes: taquicardia.
No conocida: paro cardiaco/cardiorrespiratorio

TRASTORNOS VASCULARES
Frecuentes: hipotensión, vasodilatación rubor.

TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS
Frecuentes: disnea
Poco frecuentes: broncoespasmo.

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES Muy
Frecuentes: náusea, vómito.
Frecuentes: diarrea, dolor abdominal

TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO
Frecuentes: rash
No conocida: alopecia, eritema multiforme.

TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO:

Frecuentes:	dolor de espalda.
No conocida:	rabdomiólisis (exacerbada por hipocalcemia), calambres musculares (descritos como reacción relacionada con la perfusión).

TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS:

No conocida:	falla renal, insuficiencia renal.

TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN:

Muy frecuentes:	estremecimientos, fiebre.
Frecuentes:	dolor torácico.

Interferencia con las pruebas químicas de rutina:
Las alteraciones leves de las pruebas de función renal pueden ocurrir en muestras de pacientes tratados con AmBisome® en pruebas usando el ensayo DHOC (por ejemplo, en los analizadores Jaffe man Dimension incluso el System on EXL). Este ensayo no es válido para la determinación cuantitativa de fosfato inorgánico en muestras de suero, plasma o orina humanas.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

No se han hecho estudios específicos de interacción con AmBisome®. Sin embargo, se sabe que los siguientes fármacos interaccionan con la Anfotericina B y podrían interaccionar con AmBisome®.

Medicamentos nefrotóxicos: la administración concurrente de AmBisome® con otros agentes nefrotóxicos (por ejemplo: ciclosporina, aminoglucósidos y pentamidina) podría aumentar el potencial de toxicidad renal inducida por el fármaco en algunos pacientes. Sin embargo, en los pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina y aminoglucósidos, se ha estudiado AmBisome® con una nefrotoxicidad significativamente menor que con la Anfotericina B convencional.

Se recomienda el monitoreo de la función renal en pacientes tratados con AmBisome® y con prescripción medicamentosa nefrotóxica.

Corticosteroides, corticotropina (ACTH) y diuréticos: El empleo concurrente de corticosteroides, ACTH y diuréticos los cuales pueden potenciar la hipopotasemia.

Bloqueadores neuromuscular: AmBisome® induce hipocalcemia y podría potenciar la actividad de bloqueadores neuromuscular.

Relajantes musculares esqueléticos: AmBisome® induce hipocalcemia y podría aumentar el efecto neuromuscular de los relajantes musculares esqueléticos (por ej. tubocurarina).

Anfotericina B: El empleo concomitante con flucitosina podría aumentar la toxicidad de flucitosina posiblemente induciendo una disminución de su absorción gastrointestinal, reduciendo su concentración sérica.

Agentes antineoplásicos: El empleo concomitante de agentes antineoplásicos podría aumentar el potencial de toxicidad renal, broncoespasmo o hipotensión. Los agentes antineoplásicos deberán administrarse concomitantemente con precaución.

Transfusiones de leucocitos: No ha sido reportado todavía pulmonar aguda en pacientes tratados con AmBisome. Si ocurre el complejo de anafilactoide de acción durante las infusiones de leucocitos o poco después de ellas. Se recomienda que se separen estas infusiones por un período tan prolongado como sea posible y que se monitoree la función pulmonar.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

En relación con la información presentada en la sección 8 las siguientes son las anormalidades en las pruebas de laboratorio que se han reportado asociadas con el empleo de AmBisome y su frecuencia:

ALTERACIONES DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO
Poco frecuentes: anemia, leucopenia
No conocidas: trombocitopenia

TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN
Muy frecuentes: hipopotasemia
Frecuentes: hipomagnesemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipoproteinemia

TRASTORNOS HEPATOBILIARES
Frecuentes: pruebas de la función hepática anormales, hiperbilirrubinemia, aumento en la fosfatasa alcalina.

TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS
Frecuentes: disminución en la depuración de creatinina, aumento en la urea sanguínea

Deberá realizarse regularmente una evaluación de electrolitos séricos, particularmente potasio y magnesio, así como de la función renal, hepática y hematopoyética. Es especialmente importante en pacientes tratados concomitantemente con medicamentos nefrotóxicos (véase la sección 10). Debido al riesgo de hipopotasemia podría ser necesario suplementar apropiadamente el potasio durante el curso de administración de AmBisome®. Si ocurriese una reducción clínicamente significativa en la función renal o empeoramiento en otros parámetros, deberá considerarse la reducción de dosis, interrupción o suspensión del tratamiento.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

En estudios de genotoxicidad en células y conejos se concluyó que AmBisome® no tiene potencial teratogénico en estas especies.

En estudios de toxicidad sub crónica en perros (1 mes) y ratas (3 meses), con dosis iguales a las dosis terapéuticas clínicas de 1 a 2 mg/kg/día, en algunas

especies, mientras que el hígado es el órgano objetivo para la toxicidad de AmBisome® frente a hígado y los riñones, ambos órganos objetivo conocidos para la toxicidad de anfotericina B.

Se ha escrito que AmBisome® no es mutagénico en los sistemas bacterianos y mamíferos. No se ha realizado estudios de carcinogénesis con AmBisome®.

No se observaron efectos adversos sobre la función reproductora en ratas macho y hembra.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

AmBisome® debe ser administrado mediante infusión intravenosa durante un periodo de 30 – 60 minutos. En el caso de dosis mayores de 5 mg/kg/día se recomienda hacer la infusión intravenosa durante un periodo de 2 horas. Debe también tenerse en cuenta que la concentración recomendada para infusión intravenosa es de 0.2C mg/ml a 2.0 mg/ml de AmBisome® como AmBisome®.

Pacientes adultos
Debería ajustarse la dosis de AmBisome® como AmBisome® a las necesidades específicas de cada paciente.

- Para el tratamiento de infecciones micóticas sistémicas no profundas por base en la experiencia clínica actual, el tratamiento de micosis se inicia con 3 mg/kg de peso. La duración de la continuación del tratamiento en las micosis diana es de 14 a 15 días (véase la sección 5 "Propiedades clínicas"). Puede considerarse una dosis de AmBisome® a las necesidades individuales de cada paciente.

- Para fiebre de origen desconocido en pacientes neutropénicos la dosis es 3 mg/kg/día.

- Leishmaniasis visceral: en el tratamiento de la leishmaniasis visceral podría ser necesaria una dosis de 1.0 a 1.5 mg/kg/día durante 21 días o alternativamente una dosis de 3.0 mg/kg/día durante 10 días. En pacientes inmunocomprometidos (por ej., VIH positivos) podría necesitarse una dosis de 4 mg/kg/día en los días 1-5, 10, 17, 24, 31 y 38. Debido al riesgo de recaída, podría ser necesario incluir la administración de re-inducción.

Pacientes pediátricos
Se han tratado exitosamente las infecciones fúngicas sistémicas y febriles de origen desconocido con AmBisome® en pacientes pediátricos, sin informes de eventos adversos inesperados. Se ha estudiado AmBisome® en pacientes pediátricos de entre 1 mes y 18 años de edad. La dosis debería ser similar a la de adultos en función del peso corporal. No se ha establecido la seguridad y eficacia de AmBisome® en niños menores de un mes.

Pacientes ancianos
No es necesario cambiar la dosis o frecuencia de dosificación.

Trastornos renales

Se ha administrado AmBisome® a pacientes con trastornos renales preexistentes usando dosis de hasta 10 mg/kg/día en ensayos clínicos y no fue necesario ajustar la dosis o frecuencia de administración (vea sección 7).

Trastornos hepáticos

No se tienen datos disponibles con los cuales se pueda recomendar una dosis en pacientes con daño hepático. Vea Advertencias y precauciones de uso (vea sección 7).

Vida útil de AmBisome®

Los viales de AmBisome® (anfotericina B) 50 mg polvo para solución para infusión tienen 48 meses de vida útil cuando se conservan entre 2°C y 8°C. Antes de ser reconstituido estéril sin conservantes de dosis única. Por lo tanto, desde el punto de vista microbiológico, una vez reconstituido, se debería administrar al paciente inmediatamente.

Información para prescribir AmBisome®: Colombia

Precauciones especiales de conservación

AmBisome® Antifúngico 50 mg Polvo para solución para infusión
Almacenar a temperaturas entre 2°C y 8°C

NO CONSERVAR viales parcialmente usados para el empleo futuro en pacientes.

Naturaleza y contenido del envase

AmBisome® se presenta en:

- Caja plegadiza con 1 vial de 20 mL de vidrio tipo I y cierre de caucho bromobutílico recubierto de fluoropolímero y sello de anillo de cierre extraíble de aluminio de 20 mm con tapa de protección plástica flip-off y 1 filtro de membrana de 5 micras.
- Caja plegadiza con 1 vial de 30 mL de vidrio tipo I y cierre de caucho bromobutílico recubierto de fluoropolímero y sello de anillo de cierre extraíble de aluminio de 20 mm con tapa de protección plástica flip-off y 1 filtro de membrana de 5 micras.
- Caja plegadiza con 1 vial de 50 mL de vidrio tipo I y cierre de caucho bromobutílico recubierto de fluoropolímero y sello de anillo de cierre extraíble de aluminio de 20 mm con tapa de protección plástica flip-off y 1 filtro de membrana de 5 micras.
- Caja plegadiza con 10 viales de 20 mL de vidrio tipo I y cierre de caucho bromobutílico recubierto de fluoropolímero y sello de anillo de cierre extraíble de aluminio de 20 mm con tapa de protección plástica flip-off y 10 filtros de membrana de 5 micras.
- Caja plegadiza con 10 viales de 30 mL de vidrio tipo I y cierre de caucho bromobutílico recubierto de fluoropolímero y sello de anillo de cierre extraíble de aluminio de 20 mm con tapa de protección plástica flip-off y 10 filtros de membrana de 5 micras.
- Caja plegadiza con 10 viales de 50 mL de vidrio tipo I y cierre de caucho bromobutílico recubierto de fluoropolímero y sello de anillo de cierre extraíble de aluminio de 20 mm con tapa de protección plástica flip-off y 10 filtros de membrana de 5 micras.

Es posible que no se comercialicen todas las presentaciones

Precauciones especiales para la eliminación de un medicamento usado o materiales de desecho procedentes de dicho medicamento y otras manipulaciones del producto

PARA ATENTAMENTE ESTA SECCIÓN COMPLETA ANTES DE INICIAR LA RECONSTITUCIÓN

AmBisome® NO es intercambiable con otros productos de Anfotericina.
Solo deberá reconstituirse AmBisome® usando Agua para inyectables sobre [illegible]

un agente bacteriostático) y diluirse sólo con solución de dextrosa (5%, 10% o 20%) para infusión.

El empleo de cualquier otra solución diferente a las recomendadas o la presencia de un agente bacteriostático (por ejemplo, alcohol bencílico) en la solución podría causar la precipitación de AmBisome®.

AmBisome® NO es compatible con solución salina y no debería reconstituirse o diluirse con solución salina y sólo debería emplearse una línea intravenosa que no haya sido previamente para solución salina, a menos que se haya lavado primero con solución de dextrosa (5%, 10% o 20%) para infusión. El lavado no es posible. AmBisome® debería administrarse a través de líneas separadas.

NO mezcle AmBisome® con otros fármacos o electrolitos.

Debería seguirse una técnica aséptica durante el manejo ya que AmBisome® no contiene material específicamente para la reconstitución y dilución no contienen conservantes ni agentes bacteriostáticos.

Los viales de AmBisome® que contienen 50 mg de Anfotericina se preparan de la siguiente forma:

1. Añada 12 ml de Agua inyectable en cada vial de AmBisome® para producir una preparación que contiene 4 mg/ml de Anfotericina.

2. INMEDIATAMENTE después de añadir agua, AGITAR LOS VIALES VIGOROSAMENTE durante 30 segundos para dispersar el liofilizado de AmBisome®. Después de reconstituirse, el compuesto es una dispersión amarilla opalescente. Revisar visualmente el vial en busca de partículas y sedimentos agitando nuevamente si observa evidencia de precipitación de material sólido.

3. Calcule la cantidad que AmBisome® necesita (1 mg/kg) y diluirla en [illegible] adicionalmente (véase a continuación).

4. La solución para infusión se obtiene por dilución del AmBisome® reconstituido con [illegible] (5%) y dextrosa (10) partes de solución de dextrosa (5%, 10% o 20%) para inyección en volumen para dar una concentración final entre los límites recomendados de 0.08 mg/ml a 0.22 mg/ml de Anfotericina como AmBisome® (véase la tabla de preparación).

5. Tomar el volumen calculado de AmBisome® reconstituido usando una jeringa estéril. Usando el filtro de 5 micras proporcionado, instalar la preparación de AmBisome® en la jeringa estéril y diluir con la cantidad necesaria de solución de dextrosa (5%, 10% o 20%) para infusión.

No deberá mezclarse esta medicamento con otros medicamentos excepto aquellos mencionados en este párrafo. AmBisome® es incompatible con soluciones salinas y no debería mezclarse con otros fármacos o electrolitos.

Podrá emplearse un filtro de membrana en línea para la infusión intravenosa de AmBisome®. Sin embargo, el diámetro medio de poro del filtro no debe ser menor de 1.0 micra.

Ejemplo de la preparación de AmBisome® solución para infusión por una dosis de 0 mg/kg/día en solución de dextrosa al 5% para infusión

Peso (kg)	Número de viales	Volumen de AmBisome® reconstituido (ml)	Volumen de solución de dextrosa al 5% (ml)	Dosis prescrita (mg) (basada en 3 mg/kg)	Dosis real administrada (mg)	Volumen de AmBisome® reconstituido que se debe agregar (basado en la dosis real)	Volumen de solución de dextrosa al 5% que se debe agregar (basado en la dosis real)
10	1	30	7.5	142.8	150	7.5	75
25	2	75	18.75	356.25	375	18.75	37.5
40	3	120	30	570	600	30	60
55	4	165	41.25	783.75	825	41.25	82.5
70	5	210	52.5	997.5	1050	52.5	105
85	6	255	63.75	1211.25	1275	63.75	127.5

Cada vial de AmBisome® 50 mg se reconstituye con 12 ml de agua inyectable para obtener una concentración de 4 mg/ml de AmBisome®.

Para un solo uso. Deseche cualquier cantidad no empleada.
Use solamente soluciones claras. NO CONGELAR.

Cualquier producto no usado o material de desecho deberá descartarse de conformidad con los reglamentos locales.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

No se ha establecido la toxicidad de AmBisome® a corto plazo en humanos.
Si ocurriese una sobredosis, interrumpa la administración e implemente medidas de mantenimiento general. Monitoree cuidadosamente el estado clínico, incluyendo los parámetros renales y hepáticos, los electrolitos séricos y el estado hematológico. Se desconocen los beneficios o efectos perjudiciales de la hemodiálisis o diálisis peritoneal en la sobredosificación de AmBisome®.

15. PRESENTACIONES:

- Caja plegadiza con 1 vial de 20 mL de vidrio tipo I y sello de caucho con recubrimiento fluoropolímero y sobre de aluminio con etiqueta de 20 mm con tapa de protección plástica flip-off y 10 viales de inserción de 5 micras
- Caja plegadiza con 1 vial de 20 mL de vidrio tipo I y sello de caucho con recubrimiento fluoropolímero y sobre de aluminio con etiqueta de 20 mm con tapa de protección plástica flip-off y 10 viales de inserción de 5 micras
- Caja plegadiza con 1 vial de 20 mL de vidrio tipo I y sello de caucho con recubrimiento fluoropolímero y sobre de aluminio con etiqueta de 20 mm con tapa de protección plástica flip-off y 10 viales de inserción de 5 micras
- Caja plegadiza con 1 vial de 20 mL de vidrio tipo I y sello de caucho con recubrimiento fluoropolímero y sobre de aluminio con etiqueta de 20 mm con tapa de protección plástica flip-off y 10 viales de inserción de 5 micras
- Caja plegadiza con 10 viales de 20 mL de vidrio tipo I y sello de caucho con recubrimiento fluoropolímero y sobre de aluminio con etiqueta de 20 mm con tapa de protección plástica flip-off y 10 viales de inserción de 5 micras

Es posible que no se comercialicen todas las presentaciones.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:

Los viales de AmBisome® (Anfotericina B liposomal) 50 mg Polvo liofilizado estéril para infusión deben almacenarse entre 2°C y 8°C.

NO CONSERVAR viales parcialmente usados para el uso en futuros pacientes.
Las condiciones de almacenamiento del medicamento después de su reconstitución se encuentran en la sección 15.

VERSIÓN:

[illegible]
Última modificación: 1
Fecha de la modificación: 15.11.2014

INFORMACION TECNICA DEL PRODUCTO	
NOMBRE COMERCIAL	TAMSURIDE® CAPSULA DURA (CAPSULA DE LIBERACION NO MODIFICADA)
NOMBRE GENERICO	Atazanavir 300 mg Cápsula dura (Cápsula de liberación no modificada)
PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)	Atazanavir Sulfato 342 mg equivalente a Atazanavir base 300 mg
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2023M-0018436-R1
VIGENCIA REG. SANITARIO	N.A
TITULAR REG. SANITARIO	The Labs S.A.S.
FABRICANTE	Laboratorios Demac LTDA.
IMPORTADOR	N.A.
FORMA FARMACEUTICA	CAPSULA DURA (CAPSULA DE LIBERACION NO MODIFICADA)
VIA DE ADMINISTRACION	Oral

PRESENTACION USO INSTITUCIONAL	Caja x 1 Frasco PEAD x 30 cápsulas Caja x 1 Frasco PEAD x 60 cápsulas
VIDA UTIL	24 meses
MEDICAMENTO POS / NO POS	POS
PRECIO REGULADO	Si
MEDICAMENTO ESENCIAL	Si
MEDICAMENTO CONTROLADO	No
CODIGO IUM	1A1008691003100 - Frasco por 30 cápsulas. 1A1008691003101 - Frasco por 60 cápsulas.
CODIGO CUM	020143065 - 01 020143065 - 02
CODIGO EAN	7708960122444 - Presentación x 30 cápsulas.
CODIGO ATC	J05AE08
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperatura inferior a 30°C en su envase y empaque original.

INFORMACION FARMACOLOGICA DEL PRODUCTO	
ACCIÓN FARMACOLOGICA	Atazanavir es un inhibidor azapeptídico de la proteasa (IP) del VIH-1. El compuesto inhibe selectivamente el proceso específico del virus de las proteínas víricas Gag-Pol en las células infectadas por VIH-1, previniendo así la formación de viriones maduros y la infección de otras células.
INDICACIONES TERAPEUTICAS	Está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en adultos.
CONTRAINDICACIONES	➢ Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. ➢ Atazanavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Atazanavir con Ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. ➢ No debe ser administrado a pacientes pediátricos menores de 3 meses debido al riesgo de kernicterus. ➢ Administración conjunta con simvastatina o lovastatina. ➢ Combinación con rifampicina. ➢ Combinación con el inhibidor de la PDE5 sildenafilo sólo cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial (HPA).

CONTRAINDICACIONES	➢ Administración conjunta con medicamentos que son sustratos de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y que tengan márgenes terapéuticos estrechos (p. ej., quetiapina, alfuzosina, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil, triazolam, midazolam administrado por vía oral (se debe actuar con precaución cuando se administre de forma conjunta con midazolam por vía parenteral), y alcaloides ergóticos, especialmente, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina). ➢ Administración conjunta con productos que contengan hierba de San Juan (Hypericum perforatum).
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión. La administración de forma conjunta de Atazanavir con Ritonavir a dosis mayores de 100 mg una vez al día no ha sido evaluada clínicamente. El uso de dosis más altas de Ritonavir podría alterar el perfil de seguridad de Atazanavir (efectos cardíacos, hiperbilirrubinemia) y por lo tanto no está recomendada. Solamente cuando Atazanavir con Ritonavir se administre de forma conjunta con efavirenz, se podría considerar un aumento de la dosis de Ritonavir hasta 200 mg una vez al día. En este caso, se debe asegurar una estrecha

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	monitorización clínica (ver Interacción con otros medicamentos más adelante). • **Pacientes con enfermedades concomitantes** **Insuficiencia hepática:** Atazanavir se metaboliza principalmente por vía hepática y en pacientes con insuficiencia hepática se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Atazanavir en pacientes con alteraciones hepáticas significativas subyacentes. Los pacientes con hepatitis crónica B o C tratados con tratamiento antirretroviral combinado presentan un riesgo aumentado de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En el caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor consultar también la Ficha Técnica de estos medicamentos. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, presentan un aumento de la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser monitorizados según la práctica estándar. Si se observa evidencia de empeoramiento de la función hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o discontinuación del tratamiento. **Insuficiencia renal:** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no se recomienda Atazanavir en pacientes sometidos a hemodiálisis. **Prolongación del intervalo QT:** En los ensayos clínicos se han observado prolongaciones

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	asintomáticas en el intervalo PR relacionadas con la dosis de Atazanavir. Se deben administrar con precaución todos los medicamentos capaces de inducir prolongaciones PR. En pacientes con problemas de conducción preexistentes (bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor, o bloqueo de rama), Atazanavir se debe utilizar con precaución y solamente si los beneficios compensan el riesgo. Cuando Atazanavir se administra en asociación con medicamentos que tienen potencial para aumentar el intervalo QT y/o en pacientes con factores de riesgo preexistentes (bradicardia, alargamiento congénito de QT, desequilibrios electrolíticos), se deben tomar precauciones especiales. **Pacientes hemofílicos:** Se han notificado casos de aumento de hemorragias, que incluyen hematomas de piel espontáneos y hemartrosis, en pacientes hemofílicos tipos A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administraron dosis adicionales de factor VIII. En más de la mitad de los casos notificados, se continuó el tratamiento con inhibidores de la proteasa o se reinstauró si se había suspendido. Se ha propuesto una relación de causalidad, aunque se desconoce el mecanismo de acción. Por tanto, los pacientes hemofílicos deben ser informados acerca de la posibilidad de aumento de hemorragias. • **Peso y parámetros metabólicos** Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado. En ensayos clínicos, Atazanavir (con o sin Ritonavir) ha demostrado que induce dislipemia en menor proporción que los comparadores. • **Hiperbilirrubinemia** En pacientes que recibieron Atazanavir se observaron elevaciones reversibles de bilirrubina indirecta (no conjugada) relacionadas con la inhibición de la UDP-glucuronosil transferasa (UGT). El aumento de las transaminasas hepáticas que se presentan con bilirrubina elevada en pacientes que reciben Atazanavir se debe evaluar para etiologías alternativas. Se debe considerar un tratamiento antirretroviral alternativo a Atazanavir si el paciente está afectado de ictericia o icterus escleral. No se recomienda una reducción de la dosis de Atazanavir porque puede provocar una disminución del efecto terapéutico o el desarrollo de resistencia. Indinavir está también asociado con la hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) debida a la inhibición de la UGT. Las combinaciones de Atazanavir e indinavir no se han estudiado y no se recomienda la administración conjunta de estos medicamentos.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	• **Retirada de Ritonavir únicamente bajo condiciones restringidas** El tratamiento estándar recomendado es Atazanavir potenciado con Ritonavir, que asegura los parámetros farmacocinéticos óptimos y el nivel de supresión virológica. No se recomienda la retirada de Ritonavir de la pauta posológica potenciada de Atazanavir, pero se puede considerar en pacientes adultos a la dosis de 400 mg una vez al día con alimentos únicamente bajo las siguientes condiciones restringidas combinadas: ○ ausencia de fracaso virológico previo, ○ carga viral indetectable durante los últimos 6 meses bajo la pauta posológica actual, ○ cepas víricas que no contengan mutaciones del VIH asociadas a resistencia (RAMs) a la pauta posológica actual. Atazanavir administrado sin Ritonavir no se debe considerar en pacientes tratados con una pauta que incluya tenofovir disoproxil fumarato ni con otra medicación concomitante que reduzca la biodisponibilidad de Atazanavir o en caso de que se perciba un mal cumplimiento. Atazanavir administrado sin Ritonavir no se debe utilizar en pacientes embarazadas, dado que puede dar lugar a niveles subóptimos de especial preocupación para la infección de la madre y la transmisión vertical. • **Colelitiasis** Se han notificado casos de colelitiasis en pacientes tratados con Atazanavir. Algunos pacientes requirieron hospitalización como medida adicional de manejo clínico y algunos presentaron 7 complicaciones. Se debe

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	considerar la interrupción temporal o definitiva del tratamiento si aparecen signos o síntomas de colelitiasis. • **Nefrolitiasis** Se han notificado casos de nefrolitiasis en pacientes tratados con Atazanavir. Algunos pacientes requirieron hospitalización como medida adicional de manejo clínico y algunos presentaron complicaciones. En algunos casos, la nefrolitiasis se ha asociado con fallo renal agudo o insuficiencia renal. Se debe considerar la interrupción temporal o definitiva del tratamiento si aparecen signos o síntomas de nefrolitiasis. • **Síndrome de Reconstitución Inmune** Cuando se instaura el tratamiento antirretroviral combinado (TARC) en pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del tratamiento antirretroviral combinado. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por Pneumocystis carinii. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento. • **Osteonecrosis** Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes que presentan infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad de movimiento. • **Rash y síndromes asociados** Los rash son normalmente erupciones cutáneas maculopapulares de leves a moderadas que ocurren en las primeras 3 semanas desde el inicio del tratamiento con Atazanavir. Se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), eritema multiforme, erupciones cutáneas tóxicas y síndrome de rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes tratados con Atazanavir. Se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas, y se deben monitorizar estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas. Se debe suspender el tratamiento con Atazanavir si se desarrolla erupción grave. Los mejores resultados en el manejo de estos acontecimientos son el diagnóstico temprano y la interrupción inmediata del medicamento sospechoso. Si el paciente desarrolla SSJ o

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	DRESS asociados al uso de Atazanavir, no se puede reiniciar el tratamiento con Atazanavir. • **Eficacia** Atazanavir/Ritonavir no es eficaz en cepas víricas que contengan múltiples mutaciones de resistencia. • **Excipientes** Lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. • **Fertilidad, embarazo y lactancia** ○ Embarazo Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos en entre 300 - 1.000 embarazos) que indican que Atazanavir no produce malformaciones ni toxicidad. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. Se puede considerar el uso de Atazanavir con Ritonavir durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial. En el ensayo clínico AI424-182, se administró Atazanavir/Ritonavir (300/100 mg ó 400/100 mg) en combinación con zidovudina/lamivudina a 41 mujeres embarazadas durante el segundo o tercer trimestre de embarazo. Seis de 20 (30%) mujeres con Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg y 13 de 21 (62%) mujeres con Atazanavir/Ritonavir 400/100 mg desarrollaron hiperbilirrubinemia de grados 3 a 4. No se observaron casos de acidosis láctica en el ensayo clínico AI424-182. El estudio evaluó a 40 recién nacidos que habían

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	recibido tratamiento antirretroviral profiláctico (que no incluía Atazanavir) y fueron negativos para el ADN del VIH-1 en el momento del parto y/o durante los primeros seis meses post-parto. Tres de los 20 recién nacidos (15%) de mujeres tratadas con Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg y cuatro de los 20 recién nacidos (20%) de mujeres tratadas con Atazanavir/Ritonavir 400/100 mg desarrollaron bilirrubina grado 3-4. No hubo evidencia de ictericia patológica y seis de los 40 recién nacidos en este estudio recibieron fototerapia durante un máximo de 4 días. No se reportaron casos de kernicterus en neonatos. Se desconoce si Atazanavir con Ritonavir administrado a la madre durante el embarazo exacerbará la hiperbilirrubinemia fisiológica y dará lugar a kernicterus en neonatos y lactantes. Se debe considerar un control adicional durante el periodo anterior al parto. ○ Lactancia Se desconoce si Atazanavir o los metabolitos de Atazanavir se excretan en la leche materna. Los estudios realizados en ratas revelaron que Atazanavir se excreta en la leche. Como regla general, se recomienda que las mujeres con infección por VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH. ○ Fertilidad En un estudio de fertilidad preclínica y de desarrollo embrionario temprano realizados en ratas, Atazanavir alteró el ciclo menstrual sin efectos sobre el apareamiento o la fertilidad. • **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	Se debe informar a los pacientes que se ha notificado la aparición de mareos durante el tratamiento con pautas posológicas que contenían Atazanavir.
NTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	El Atazanavir es un inhibidor de las isoenzimas CYP3A y UGT1A1. La coadministración de Atazanavir y fármacos principalmente metabolizados por CYP3A o UGT1A1 puede resultar en una concentración plasmática mayor de estos fármacos, lo podría aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y adversos. El Atazanavir es un débil inhibidor de la CYP2C8. Se deben tomar precauciones cuando el Atazanavir sin Ritonavir se administra con fármacos altamente dependientes de esta enzima con índices de terapéutico estrechos (p. ej., paclitaxel, repaglinida). Cuando el Atazanavir con Ritonavir es coadministrado con sustratos de la CYP2C8, no se espera que las interacciones clínicamente significativas. La magnitud de las interacciones de fármacos mediadas por el CYP3A sobre otros fármacos administrados al mismo tiempo puede cambiar cuando el Atazanavir es coadministrado con Ritonavir. Consulte la monografía del Ritonavir para obtener información sobre las interacciones con de este medicamento con otros fármacos. A su vez, el Atazanavir es un sustrato de la CYP3A4 y, por lo tanto, los fármacos que inducen la CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones en plasma Atazanavir y reducir su efecto terapéutico.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	La solubilidad del Atazanavir disminuye a medida que aumenta el pH. Son de prever concentraciones de Atazanavir en plasma menores cuando se administra con inhibidores de la bomba de protones, antiácidos, o antagonistas del receptor H2 Algunas interacciones significativas del Atazanavir (con o sin Ritonavir) con otros fármacos a menudo utilizados concomitantemente son: Didanosina: reduce notablemente la biodisponibilidad del Atazanavir. A su vez, el Atazanavir reduce la exposición a la didanosina Se recomienda que el Atazanavir se administre con alimentos 2 horas antes o 1 hora después de la didanosina. Tenofovir: el tenofovir disminuye la AUC y Cmin del Atazanavir. Cuando el Atazanavir con Ritonavir (300 + 100 mg) se coadministran con tenofovir, se recomienda que los tres fármacos se administren de una sola vez con la comida. En cambio, el Atazanavir en monoterapia no se debe administrar concomitantemente con el tenofovir, debido a que el primero incrementa las concentraciones plasmáticas del segundo, con el correspondiente aumento de las reacciones adversas. Efavirenz: el efavirenz combinado con el Atazanavir reduce la biodisponibilidad de este. En los pacientes tratados por primera vez se recomiendan 400 mg de Atazanavir + 100 mg de Ritonavir una vez al día con la comida, mientras que el efavirenz, en dosis de 600 mg se debe administrar en ayunas una vez al día. En pacientes pretratados con efavirenz, no se debe

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	administrar el azatanavir Nevirapina: no se debe administrar concomitantemente con Atazanavir debido a que disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de Atazanavir al mismo tiempo que aumentan los efectos tóxicos de la nevirapina. Saquinavir: la administración de 1200 mg saquinavir 1200 mg conjuntamente con Atazanavir 400 mg + tenofovir 300 mg (una vez al día) + inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa no mostró una eficacia adecuada. No se ha publicado directrices para la administración de Atazanavir (con o sin Ritonavir) + efavirenz. Antiarrítmicos: la coadministración de amiodarona, lidocaína (sistémica), bepridil y quinidina con Atazanavir podría producir serios y potencialmente mortales efectos adversos. Se recomienda precaución y la monitorización de los niveles plasmáticos de estos fármacos, para asegurarse de que se mantienen dentro del rango terapéutico. Warfarina: se desconoce si la warfarina interacciona con el Atazanavir. Se recomienda la frecuente monitorización del INR. Trazodona: el uso concomitante de trazodona con Atazanavir (con o sin Ritonavir) puede incrementar las concentraciones plasmáticas de la trazodona. Se han observado nauseas, mareos, hipotensión, y síncope cuando el Atazanavir se administra con la trazodona. Se recomienda precaución y reducir las dosis de trazodona. La administración concomitante de 40 mg de omeprazol con Atazanavir/Ritonavir (300/100

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	mg) reduce en un 76% el área bajo la curva del Atazanavir y en 78% las concentraciones plasmáticas máximas. Estas reducciones podrían disminuir la eficacia del fármaco originando un fracaso terapéutico. No se conoce el mecanismo de la interacción, recomendándose que este fármaco no se administre conjuntamente con inhibidores de la bomba de protones. Colchicina: el atazavir no se debe administrar con colchicina a pacientes con insuficiencia renal o hepática. Las dosis recomendadas de colchicina cuando se administra para el tratamiento de ataques agudos de gota son de una dosis de 0.6 mg, seguidos una hora más tarde de 0.3 mg. Estas dosis no se deben repetir antes de los 3 días Para prevenir los ataques de gota, las dosis usuales (0.6 mg dos veces al día o 0.6 mg una vez al día) se deben reducir a 0.3 mg una vez al día o 0.3 mg cada dos días, respectivamente Para el tratamiento de la fiebre mediterránea, las dosis máximas de colchicina son de 0.3 mg dos veces al día. Rifabutina: se recomienda una reducción de la dosis de rifabutina de un 75% (p.ej., 150 mg cada 2 días o 3 veces por semana). Además el paciente debe ser vigilado por la posible aparición de neutropenia. No se esperan interacciones clínicamente significativas entre Atazanavir y los sustratos del CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2B6, CYP2A6, CYP1A2 o CYP2E1. No se esperan interacciones clínicamente significativas entre Atazanavir cuando se administra con Ritonavir y sustratos de CYP2C8.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	No son previsibles interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre Atazanavir y fluvastatina, pravastatina, dapsona, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicina o eritromicina, por no interactuar el Atazanavir con sustratos del CYP2D6 (p. ej., nortriptilina, desipramina, metoprolol). Además, no se han observado interacciones clínicamente significativas cuando Atazanavir fue coadministrador metadona, fluconazol, acetaminofén o atenolol.
REACCIONES ADVERSAS	Las reacciones adversas fueron consistentes entre los pacientes que recibieron Atazanavir 400 mg una vez al día y los pacientes que recibieron Atazanavir 300 mg con 100 mg de Ritonavir una vez al día, excepto la ictericia y los niveles elevados de bilirrubina total, que fueron notificados con más frecuencia con Atazanavir más Ritonavir. Entre los pacientes que recibieron Atazanavir 400 mg una vez al día o Atazanavir 300 mg con Ritonavir 100 mg una vez al día, las únicas reacciones adversas de cualquier importancia notificadas con mucha frecuencia con al menos una posible relación con pautas posológicas que contienen Atazanavir y uno o varios ITIANs fueron náuseas (20%), diarrea (10%), e ictericia (13%). Entre los pacientes que recibieron Atazanavir 300 mg con Ritonavir 100 mg, la frecuencia de ictericia fue del 19%.

REACCIONES ADVERSAS	En la mayoría de los casos, la ictericia fue notificada de unos días a unos meses tras el inicio del tratamiento. **TABLA 2 DE REACCIONES ADVERSAS** La evaluación de las reacciones adversas de Atazanavir se basa en los datos de seguridad procedentes de ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización. La frecuencia se define utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes (≥ 1/10) Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) Muy raras (< 1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia.

REACCIONES ADVERSAS

Trastornos del sistema inmunológico	poco frecuentes	hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	poco frecuentes	disminución de peso, aumento de peso, anorexia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	poco frecuentes	depresión, desorientación, ansiedad, insomnio, trastornos del sueño, sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	frecuentes	dolor de cabeza
	poco frecuentes	neuropatía periférica, síncope, amnesia, mareos, somnolencia, disgeusia
Trastornos oculares	frecuentes	ictericia ocular
Trastornos cardiacos	poco frecuentes	torsades de pointes[3]
	Raras	prolongación del QTc[3], edema, palpitaciones
Trastornos vasculares	poco frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	poco frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	frecuentes	vómitos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, dispepsia
	poco frecuentes	pancreatitis, gastritis, distensión abdominal, estomatitis aftosa, flatulencia, sequedad de boca
Trastornos hepatobiliares	frecuentes	Ictericia
	poco frecuentes	hepatitis, colelitiasis[3], colestasis[3]
	Raras	hepatoesplenomegalia, colecistitis[3]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes	Rash
	poco frecuentes	eritema multiforme[4,5], erupciones cutáneas tóxicas[4,5], síndrome de rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)[4,5], angioedema[3], urticaria, alopecia, prurito
	raras	síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)[4,5], rash vesiculobulloso, eccema, vasodilatación
Trastornos	poco frecuentes	atrofia muscular, artralgia,

REACCIONES ADVERSAS

musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		mialgia
	Raras	Miopatía
Trastornos renales y urinarios	poco frecuentes	nefrolitiasisa , hematuria, proteinuria, polaquiuria, nefritis intersticial
	Raras	dolor renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	poco frecuentes	Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	frecuentes	Fatiga
	poco frecuentes	dolor torácico, malestar, fiebre, astenia
	raras	marcha anormal

a Estas reacciones adversas fueron identificadas a través de los sistemas de vigilancia postcomercialización, sin embargo, las frecuencias se han estimado con un cálculo estadístico en base al número total de pacientes expuestos a Atazanavir en los ensayos clínicos aleatorizados controlados y otros ensayos clínicos disponibles (n = 2321).

b Ver descripción de las reacciones adversas seleccionadas para más detalle.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC) en pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes que presentan factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

INFORMACIÓN TOXICOLOGICA	
EFECTOS AGUDOS	Puede ser nocivo por ingestión e inhalación. El material es irritante para las membranas mucosas y el tracto respiratorio superior. Las propiedades toxicológicas de este producto no han sido totalmente investigadas o determinados.
CLASIFICACIÓN DE LA SUSTANCIA SEGÚN REGULACIÓN EC	Toxicidad aguda oral categoría 4. Irritación de piel y ojos categoría 2. Exposición simple a los órganos categoría 3.
CLASIFICACIÓN SEGÚN DIRECTRICES EU	Es nocivo si es ingerido, puede causar irritación en piel, ojos y sistema respiratorio.
DL50	DL50 ratones: 300 mg / kg DL50 ratas: 980 mg / kg
BIBLIOGRAFÍA	www.micromedix.com www.ema.europa.eu/docs/es www.infosida.nih.gov/drugs

YOLANDA RAMIREZ URIBE Q.F.U.N.
Dirección Técnica - The Labs S.A.S.

FICHA TECNICA DE PRODUCTO

ZAVICEFTA - Caja plegadiza por 10 viales en vidrio tipo I claro con tapón gris de bromobutilo cubierto de polímero de fluorinato y sello de seguridad flip-off

INFORMACIÓN GENERAL

Número de Registro:	INVIMA 2019M-19450	**Concentración:**	2 g/0,5 g
Activo:	Ceftazidima pentahidrato / Avibactam sal sódica	**Condiciones Venta:**	Venta bajo fórmula médica
Fecha Vencimiento RS:	12/9/2024	**Clasificacion:**	Farmaceutico
Composición:	N.A.		
Importador:	Pfizer S.A.S. - Bogotá, Colombia		
Titular:	Pfizer S.A.S.		
Fabricante:	ACS DOBFAR S.P.A. - Verona, Italia		
Acondicionador:	Operaciones Nacionales de Mercadeo Ltda. / Open Market Ltda. - Bogotá, Colombia		
Forma Farmaceutica:	Polvo estéril para reconstituir	**Via de Administración:**	Intravenosa
Material Envase:	Viales de vidrio tipo I claro con tapón gris de bromobutilo cubierto de polímero de fluorinato y sello de seguridad flip-off	**Vida Util:**	36 Meses
		Codigo ATC:	J01DD52
Código CUM:	20157002-01 / 2A1018221001100		
Condiciones Almacenamiento:	36 meses a partir de su fecha de fabricación, almacenado a temperatura inferior a 30°C/75%HR, en su envase y empaque original. El producto diluido en solución salina 0.9%, dextrosa al 5%, dextrosa al 2.5%, solución compuesta por dextrosa 0,45%, solución salina 0,9% y solución de lactato de ringer, que demuestren que el producto es estable a una temperatura entre 2°C-8°C durante un tiempo de 24 horas, seguido de un periodo de 12 horas en condiciones de 25°C+/- 2°C. Protegido de la luz.		

FICHA TECNICA DE PRODUCTO

Caja plegadiza por 10 viales en vidrio tipo I claro con tapón gris de bromobutilo cubierto de polímero de fluorinato y sello de seguridad flip-off

DETALLES DE LA PRESENTACIÓN:

Empaque Unitario

Largo (mm):	62.0
Alto (mm):	30.0
Ancho (mm):	30.0
Peso (gramos):	14.0
Codigo de Barras EAN 13:	7703283406424

Sub - Empaque

Largo (mm):	161.0
Alto (mm):	68.0
Ancho (mm):	70.0
Peso (gramos):	365.0

Corrugado

Largo (mm):	357.0
Alto (mm):	156.0
Ancho (mm):	172.0
Peso (gramos):	3966.0
Codigo de Barras EAN 14:	17703283406421

Otros:

Codigo Pfizer: F000035746



FICHA TÉCNICA DE MEDICAMENTOS		
	Código: FT-PT-003 Versión: 02	Fecha de aprobación: 27-Mar-2023
	AKRIBACT® **POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL**	

1	**Nombre del Medicamento:**	AKRIBACT PPR
2	**Composición Cuali Cuantitativa:**	Azitromicina base equivalente a 4 g - 200 mg / 5 mL
3	**Forma Farmacéutica:**	Polvo para Suspensión Oral
4	**Datos Clínicos**	**4.1 Indicaciones Terapéuticas:** Infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles a la azitromicina. Incluyendo entre otras infecciones odontoestomatológicas por gérmenes sensibles a la azitromicina, infecciones del tracto respiratorio superior e inferior producidas por los gérmenes sensibles a la azitromicina. Para uso en infecciones pediátricas causadas por gérmenes sensibles, para infecciones de piel causadas por gérmenes sensibles, y para infección genital por clamidia. Tratamiento profiláctico de infecciones por Mycobacterium avium intracelulares complex (M.A.C.) en pacientes con sida.

4.2 Posología:
La duración del tratamiento en cada una de las enfermedades infecciosas se detalla a continuación.
Población pediátrica de más de 45 kg de peso, adultos y pacientes de edad avanzada: La dosis total de azitromicina es de 1.500 mg distribuida en 3 días (500 mg una vez al día). Como alternativa, la misma dosis se puede administrar durante un periodo de 5 días (500 mg como dosis única el primer día, seguida de 250 mg una vez al día). En la uretritis y cervicitis no complicadas producidas por Chlamydia trachomatis, la dosis es de 1.000 mg como dosis única oral. En la sinusitis, el tratamiento se dirige a adultos y adolescentes mayores de 16 años de edad. Hay otras formas farmacéuticas disponibles para pacientes con un peso superior a 45kg.

Población pediátrica de menos de 45 kg de peso: Azitromicina suspensión debe usarse en niños de menos de 45 kg de peso. Las siguientes recomendaciones se refieren a la suspensión reconstituida de 40 mg / ml (200 mg / 5ml). Exceptuando el tratamiento de la faringitis estreptocócica, la dosis total recomendada en niños de 1 año o más, es de 30 mg / kg, administrados en una sola toma diaria de 10 mg/kg durante 3 días consecutivos. Como alternativa, la misma dosis puede ser administrada durante un periodo de 5 días, administrando una dosis única de 10 mg/kg el primer día, para continuar con una dosis única de 5 mg/kg/día durante los cuatro días restantes. Para niños con un peso entre 10 kg y 15 kg, la suspensión de azitromicina debe medirse con la mayor precisión posible con la ayuda de la jeringa dosificadora incluida, que está graduada en divisiones de 0,5 ml, suministrando 20 mg de azitromicina en cada división. Para niños con un peso de 15 kg o más, azitromicina suspensión debe administrarse con ayuda de una cuchara dosificadora que suministra una dosis de 2,5, 3,75 o 5 ml, correspondientes a 100, 150 o, 200 mg de azitromicina respectivamente, en función de la pauta posológica siguiente:

Peso (Kg)	3 días de tratamiento (*)	5 días de tratamiento (*)	Contenido del frasco
10-15	10 mg/ kg al día en una sola toma, del día 1 al 3	10 mg/ kg una vez al día el primer día, seguidos de 5 mg/ kg una vez al día, del día 2 al 5	15 mL
16-25	200 mg al día (5 ml) en una sola toma, del día 1 al 3	200 mg una vez al día (5 ml) el primer día, seguidos de 100 mg una vez al día (2,5 ml), del día 2 al 5	15 mL
26-35	300 mg al día (7,5ml) en una sola toma, del día 1 al 3	300 mg una vez al día (7,5ml) el primer día, seguidos de 150 mg una vez al día (3,75 ml), del día 2 al 5	22,5 mL
35-45	400 mg al día (10 ml) en una sola toma, del día 1 al 3	400 mg una vez al día (10 ml) el primer día, seguidos de 200 mg una vez al día (5 ml), del día 2 al 5	30 mL
Mayor a 45	La misma dosis que para los adultos		37,5 mL

* Se recomienda usar diferentes dosis para el tratamiento de la faringitis estreptocócica y se describen más abajo. Niños de 2 años de edad o mayores para el tratamiento de la faringitis estreptocócica: la dosis recomendada de azitromicina es de 10 mg/kg ó 20 mg/kg durante 3 días, en la que no se debe exceder de la dosis máxima diaria de 500 mg. No obstante, la penicilina sigue siendo el fármaco de primera elección en el tratamiento de la faringitis causada por Streptococcus pyogenes, junto a la profilaxis del reumatismo agudo. La dosis máxima para niños está correlacionada con la dosis frecuente en adultos, siendo esta de 1.500 mg de azitromicina.

Sinusitis: Para el tratamiento de la sinusitis, se dispone de datos limitados para niños menores de 16 años.
Pacientes de edad avanzada: En los pacientes de edad avanzada se utiliza la misma dosis recomendada que en el caso de los adultos. Dado que las personas de edad avanzada pueden ser pacientes que estén desarrollando enfermedades proarritmicas, se recomienda especial precaución debido al riesgo de producirse arritmia cardiaca y torsades de pointes.
Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10-80 ml/ min).
Pacientes con insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pough clase A ó B).
Forma de administración: Azitromicina suspensión debe administrarse como una dosis diaria única. La suspensión se puede tomar con o sin comida.

Vías de administración: Oral

4.3 Contraindicaciones:
Hipersensibilidad conocida a azitromicina, eritromicina, a cualquier antibiótico macrólido o cetólido o a cualquiera de los excipientes. Daño hepático, embarazo y lactancia.
Prolongación del intervalo QT y riesgo de arritmias potencialmente fatales.

4.4 Advertencias y precauciones:
Reacciones alérgicas: Al igual que con la eritromicina y otros macrólidos, se han notificado reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia (mortal en raras ocasiones), reacción con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y reacciones dermatológicas como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), reacción severa como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (NET). Algunas de estas reacciones con azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado.
Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) se ha observado un aumento del 33% en la exposición sistémica de la azitromicina.
Insuficiencia hepática: Dado que el hígado es la principal vía de eliminación de azitromicina, el uso de este medicamento debe realizarse con precaución en pacientes que padezcan una enfermedad hepática significativa. Se han notificado casos de hepatitis fulminante que potencialmente pueden provocar un fallo hepático con amenaza para la vida (ver sección 4.8.).Algunos pacientes puede que hayan padecido anteriormente enfermedades hepáticas o puede que estén en tratamiento con otros medicamentos hepatotóxicos. En caso de signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática, deberán realizarse inmediatamente análisis/pruebas de la función hepática. El tratamiento con azitromicina deberá interrumpirse si se confirma la disfunción hepática.
Alcaloides ergóticos y azitromicina: En pacientes que reciben derivados de ertgotamina el ergotismo se precipita con la coadministración de algunos antibióticos macrólidos. No existen datos sobre la posibilidad de una interacción entre derivados de ergotamina y azitromicina. Sin embargo, debido al potencial teórico de ergotismo, azitromicina y los derivados de ergotamina no se deben coadministrar.
Prolongación del intervalo QT: Se ha visto en el tratamiento con otros antibióticos macrólidos incluyendo azitromicina (ver sección 4.8) una prolongación de la repolarización cardiaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardiaca y torsade de pointes. Por lo tanto, debido a que las situaciones siguientes pueden producir un aumento de riesgo de arritmias ventriculares(incluyendo torsade des pointes) lo que puede producir parada cardiaca, azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades proarritmicas en curso (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada) tales como pacientes: Con prolongación del intervalo QT congénito o confirmado Recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT como antiarrítmicos de clase IA (quinidina y procainamida) y clase III (dofetilida, amiodarona y sotalol), cisaprida y terfenadina; antipsicóticos como pimozida; antidepresivos como citalopram; y fluoroquinolonas como moxifloxacino y levofloxacino. Con alteraciones electrolíticas, particularmente en casos de hipopotasemia o hipomagnesemia. Con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardiaca o insuficiencia cardiaca grave.
Se deben considerar las siguientes recomendaciones antes de prescribir azitromicina:
Azitromicina polvo para suspensión oral no es adecuado para el tratamiento de infecciones graves donde se necesite rápidamente una elevada concentración de antibiótico en sangre. En zonas con elevada resistencia a eritromicina A, es especialmente importante tomar en consideración la evolución del patrón de sensibilidad a azitromicina y otros antibióticos.

		Neumonía: Al igual que con otros macrólidos, se han comunicado en algunos países Europeos altos índices de resistencia a azitromicina por Streptococcus pneumoniae (>30%). Esto debe tenerse en cuenta en el tratamiento de infecciones producidas por Streptococcus pneumoniae. **Infecciones del tejido blando:** El principal causante de infecciones del tejido blando, Staphylococcus aureus, es resistente a la azitromicina de forma frecuente. Por tanto, se considera una condición previa al tratamiento de infecciones de tejidos blandos con azitromicina, el realizar un análisis de sensibilidad. **Faringitis/amigdalitis:** Azitromicina no es un medicamento de primera elección para el tratamiento de faringitis y amigdalitis causadas por Streptococcus pyogenes. Para estas afecciones y para la profilaxis de fiebre reumática aguda, la penicilina es el tratamiento de primera elección. **Sinusitis:** A menudo, azitromicina no es el medicamento de primera elección para el tratamiento de la sinusitis. **Otitis media:** aguda A menudo, azitromicina no es el medicamento de primera elección para otitis media aguda. **Quemaduras infectadas:** Azitromicina no está indicada para el tratamiento de quemaduras infectadas. **Enfermedades de transmisión sexual:** En el caso de enfermedades de transmisión sexual, se debe excluir una infección concomitante causada por T. pallidum. **Sobreinfecciones:** Al igual que cualquier preparado con antibiótico, se debe prestar atención a los posibles síntomas de las sobreinfecciones causadas por agentes no sensibles, incluyendo los hongos. **Enfermedades neurológicas o psiquiátricas:** Azitromicina debe administrarse con precaución en pacientes que padezcan enfermedades neurológicas o psiquiátricas. **Miastenia gravis:** Se han notificado casos de exacerbación de los síntomas de miastenia gravis o de nueva aparición del síndrome de miastenia en pacientes en tratamiento con azitromicina. **Diarrea asociada a Clostridium difficile:** Se han notificado casos de diarrea asociada a Clostridium difficile (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo azitromicina, cuya gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon originando el sobrecrecimiento de C. difficile. El Clostidrium difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. La hiperproducción de toxinas por algunas cepas de Clostridium difficile, causa un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y puede requerir colectomía. La DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea tras un tratamiento antibiótico. Es necesaria una cuidadosa historia médica dado que se han notificado casos de DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos. **Tratamiento a largo plazo:** No hay experiencia con respecto a la seguridad y eficacia del uso de azitromicina a largo plazo para las indicaciones mencionadas. En el caso de infecciones recurrentes frecuentes, se debe considerar el tratamiento con otro antibiótico. **Infección por el Complejo Mycobacterium avium (MAC) en niños:** En niños menores de 6 meses la evidencia de seguridad de azitromicina es limitada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de azitromicina para la prevención o tratamiento de infección por Mycobacterium avium complex (MAC) en niños. **Sodio:** Este medicamento contiene 35,2 mg de sodio por 5 ml de suspensión reconstituida equivalente a 1,8% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. **Sacarosa:** Este medicamento contiene sacarosa (3,75 g/5ml de suspensión reconstituida). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene 3,75 g de sacarosa por 5 mililitros, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus. **Glucosa:** Este medicamento contiene glucosa (en maltodextrina procedente de trigo y de maíz). Los pacientes con malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **Almidón de maíz:** Este medicamento contiene almidón de trigo (que puede contener gluten en cantidades de traza, inferiores a 20 ppm). Es adecuado para pacientes celíacos. Los pacientes con alergia al trigo (distinta de la enfermedad celíaca) no deben tomar este medicamento.
4	**Datos Clínicos**	**4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** **Antiácidos:** Durante un estudio farmacocinético de los efectos de la administración simultánea de antiácido con azitromicina, no se ha observado un cambio en la biodisponibilidad global, aunque los picos de concentraciones de azitromicina medidos en el plasma se redujeron aproximadamente un 25%. En pacientes en tratamiento con azitromicina y antiácidos, no deben tomar los medicamentos de forma simultánea. Se debe tomar azitromicina al menos una hora antes o 2 después del antiácido. La coadministración simultánea de gránulos de azitromicina de liberación prolongada para suspensión oral con una dosis única de 20 ml de comagaldrox (hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio) no afectó a la tasa y el grado de absorción de azitromicina **Cetirizina:** En voluntarios sanos, la coadministración de un régimen de 5 días de azitromicina con cetirizina 20 mg durante el equilibrio estacionario, no produjo ninguna interacción farmacocinética ni se observaron cambios significativos en el intervalo QT. **Didanosina:** La administración conjunta de dosis diarias de 1.200 mg de azitromicina y 400 mg/día de didanosina en 6 voluntarios VIH-positivos, no pareció afectar la farmacocinética en estado de equilibrio estacionario de didanosina comparada con placebo. Digoxina y colchicina: Se ha notificado que la administración conjunta de antibióticos macrólidos, incluyendo la azitromicina, con el sustrato de glicoproteína P como la digoxina y la colchicina, ha aumentado los niveles séricos del sustrato de glicoproteína P. Por lo tanto debe considerarse la posibilidad de una elevación de la concentración sérica del sustrato, si la azitromicina y el sustrato de glicoproteína P como la digoxina son administrados conjuntamente. **Zidovudina:** Dosis únicas de 1.000 mg y dosis múltiples de 1.200 mg o 600 mg de azitromicina tuvieron sólo un ligero efecto en los niveles plasmáticos o en la excreción renal de zidovudina o de su metabolito glucurónido. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de la circulación periférica. La relevancia clínica de este hallazgo no está clara, pero podría ser beneficioso para los pacientes. **Citocromo P450:** Azitromicina no interacciona de manera significativa con el sistema enzimático hepático del citocromo P450. No parece que haya interacciones farmacocinéticas como las observadas para la eritromicina y otros macrólidos. Tanto la inactivación como la inducción del citocromo P450 hepático, vía complejo citocromometabolito no ocurren con azitromicina. **Ergotamina:** El uso combinado de azitromicina y derivados ergotamínicos no se recomienda debido al potencial teórico de ergotismo. Se han realizado estudios farmacocinéticos entre azitromicina y los siguientes medicamentos que sufren un significativo metabolismo mediado por el citocromo P450. **Medicamentos que prolongan el intervalo QT:** Azitromicina no debe administrarse de forma concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo QT **Atorvastatina:** La coadministración de atorvastatina (10 mg al día) y azitromicina (500 mg al día) no alteró las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (basado en un ensayo de inhibición de la HMGCoA reductasa). Sin embargo, se han notificado casos posteriores a la comercialización, de rabdomiolisis en pacientes en tratamiento con azitromicina y estatinas. **Carbamazepina:** En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, no se detectaron efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina ni de su metabolito activo, en pacientes que recibieron azitromicina de forma concomitante **Cimetidina:** En un estudio farmacocinético realizado para valorar los efectos de una dosis única de cimetidina, administrada dos horas antes de la azitromicina, sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observaron alteraciones de ésta última. **Anticoagulantes orales tipo cumarínicos:** En un estudio farmacocinético de interacción, azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada a voluntarios sanos. Tras su comercialización se han notificado casos de potenciación del efecto anticoagulante posteriores a la administración concomitante de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico. Por ello, aunque no se ha establecido una relación causal de esta potenciación, se recomienda controlar estrechamente el tiempo de protrombina cuando se utilice azitromicina en pacientes que reciben anticoagulantes orales cumarínicos. **Ciclosporina:** En un estudio farmacocinético con voluntarios sanos a los que se les administró una dosis oral de 500 mg/día de azitromicina, durante 3 días, y posteriormente, se les administró una única dosis oral de 10 mg/kg de ciclosporina, se observó una elevación significativa de la Cmax y el AUC0-5 de la ciclosporina. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administre simultáneamente dichos medicamentos. Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis con éstos. **Efavirenz:** La administración conjunta de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg diarios de efavirenz durante 7 días no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa. **Fluconazol:** La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una dosis única de 800 mg de fluconazol. La exposición total y la semivida de azitromicina no se alteraron por la coadministración de fluconazol, sin embargo, se observó un descenso clínicamente insignificante en la Cmax (18%) de la azitromicina. **Indinavir:** La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no tuvo un efecto significativo, desde el punto de vista estadístico, sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrado 3 veces al día durante 5 días. **Metilprednisolona:** En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, azitromicina no produjo efectos significativos sobre la farmacocinética de metilprednisolona. **Midazolam:** En voluntarios sanos, la administración conjunta de 500 mg/día, durante 3 días, de azitromicina, no causó cambios clínicamente significativos ni en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de una dosis única de 15 mg de midazolam. **Nelfinavir:** La administración de 1200 mg de azitromicina durante el equilibrio estacionario de nelfinavir (750 mg tres veces al día) produjo un aumento de la concentración de azitromicina. No es necesario ajustar la dosis cuando se administren conjuntamente. No se observó la aparición de efectos secundarios clínicamente significativos.

Rifabutina: La administración conjunta de azitromicina y rifabutina no afecta a las concentraciones séricas de estos medicamentos. Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutina. Aunque la neutropenia se ha asociado con el uso de rifabutina, no se ha establecido la relación causal con su combinación con azitromicina.
Sildenafilo: En voluntarios varones sanos, no hubo evidencia de un efecto de azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) en el AUC y Cmáx del sildenafilo o de su principal metabolito circulante.
Terfenadina: En estudios farmacocinéticos no se han encontrado evidencias de interacción entre azitromicina y terfenadina. Excepcionalmente se han comunicado casos en que la posibilidad de dicha interacción no puede excluirse completamente; sin embargo, no existen evidencias específicas de que dicha interacción haya ocurrido.
Teofilina: En estudios en voluntarios sanos no se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre azitromicina y teofilina cuando se administraron de forma concomitante.
Triazolam: En 14 voluntarios sanos, la administración de azitromicina 500 mg (Día 1) y 250 mg (Día 2) con 0,125 mg de triazolam (Día 2), no tuvo ningún efecto significativo en ninguna de las variables farmacocinéticas de triazolam, en comparación con triazolam y placebo.
Trimetoprima-sulfametoxazol: La administración conjunta de trimetoprima-sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 días junto con 1200 mg de azitromicina en el día 7º no produjo efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total o eliminación urinaria ni de trimetoprim ni de sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.
Astemizol, alfentanilo: No se dispone de datos sobre interacciones con astemizol y alfentanilo. El uso concomitante de estos medicamentos con azitromicina debe hacerse con precaución debido a que se ha descrito la potenciación de sus efectos cuando se administran de forma simultánea con el antibiótico macrólido eritromicina.

4 **Datos Clínicos**

4.6 Embarazo y lactancia:
Embarazo: No se dispone de datos adecuados sobre el uso de azitromicina en mujeres embarazadas. Los estudios de toxicidad reproductiva realizados en animales muestran que se produce el paso a través de la placenta, pero no se observaron efectos teratogénicos. No se ha confirmado la seguridad de azitromicina respecto al uso del principio activo durante el embarazo. Por consiguiente azitromicina sólo deberá administrarse durante el embarazo si el beneficio compensa el riesgo.

Lactancia: Se ha notificado que azitromicina se excreta en la leche materna, pero no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres lactantes que hayan caracterizado la farmacocinética de la excreción de azitromicina en la leche materna.

Fertilidad: En estudios de fertilidad realizados en ratas, se observó la reducción de las tasas de embarazo después de la administración de azitromicina. La relevancia de este hallazgo para los humanos es desconocido.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir o manipular máquinas:
Azitromicina tiene influencia nula o insignificante en la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la posibilidad de efectos adversos como mareos y convulsiones al realizar estas actividades.

4.8 Reacciones adversas o Efectos Secundario:
En la tabla siguiente se listan las reacciones adversas identificadas durante los ensayos clínicos y estudios postcomercialización por el sistema de clasificación por órgano y frecuencia. Alrededor de un 13% de los pacientes incluidos en ensayos clínicos notificaron reacciones adversas, las más frecuentes fueron trastornos de tipo gastrointestinal. Las reacciones adversas posibles o probablemente relacionadas con azitromicina se basan en la experiencia de ensayos clínicos y la vigilancia posterior a la comercialización:

Clasificación de órganos del sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones			Candidiasis, infección vaginal, neumonía, infección por hongos, infección bacteriana, faringitis, gastroenteritis, trastorno respiratorio, rinitis candidiasis oral,		Colitis pseudomembranosa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia		Trombocitopenia, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema, hipersensibilidad		Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia		
Trastornos psiquiátricos			Nerviosismo, insomnio	Agitación	Agresividad, ansiedad, delirio, alucinación
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Mareo, somnolencia, disgeusia, parestesia		Síncope, convulsión, hipoestesia, hiperactividad psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis
Trastornos oculares			Alteración visual		
Trastornos del oído y del laberinto			Sordera, trastorno del oído, vértigo		Alteración de la audición, incluyendo sordera, acufenos
Trastornos cardiacos			Palpitaciones		Torsade de pointes, arritmia, incluyendo taquicardia ventricular, prolongación del intervalo QT en el ECG
Trastornos vasculares			Sofocos		Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea, epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Vómitos, dolor abdominal, náuseas	Estreñimiento disfagia, flatulencia, dispepsia, gastritis, distensión abdominal, boca seca, eructos, ulceración de la boca, hipersecreción salivar		Pancreatitis, cambio de color de la lengua
Trastornos hepatobiliares				Función hepática anormal, ictericia colestática	Insuficiencia hepática (que raramente ha resultado mortal), hepatitis fulminante, necrosis hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción, prurito, urticaria, dermatitis, piel seca, hiperhidrosis	Reacciones de fotosensibilidad, reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)	Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos			Osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello		Artralgia
Trastornos renales y urinarios			Disuria, dolor renal		Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial

		Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Metrorragia, trastorno testicular		
		Trastornos generales y alteraciones en el lugar de acción			Edema, astenia, malestar general, fatiga, edema de cara, dolor torácico, pirexia, dolor, edema periférico		
		Exploraciones complementarias		Recuento disminuido de linfocitos, recuento elevado de eosinófilos, bicarbonato disminuido en sangre, basófilos elevados, monocitos elevados, neutrófilos elevados	Aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, urea y creatinina elevadas en sangre, hiperbilirrubinemia, potasio anormal en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, cloruro elevado, glucosa elevada, plaquetas aumentadas, hematocrito disminuido, bicarbonato elevado, sodio anormal		
		Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Complicación post-intervención		
>	**Datos Clínicos**	Las reacciones adversas posibles o probablemente relacionadas con la profilaxis y tratamiento de Mycobacterium Avium Complex se basan en la experiencia de ensayos clínicos y la vigilancia posterior a la comercialización. Estas reacciones adversas difieren de las notificadas con las formulaciones de liberación inmediata o las de liberación prolongada, tanto en clase como en frecuencia:					
			Muy frecuentes ≥1/10		**Frecuentes ≥1/100 a <1/10**		**Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100**
		Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia		
		Trastornos del sistema nervioso			Mareos Dolor de cabeza Parestesia Disgeusia		Hipoestesia
		Trastornos oculares			Alteración visual		
		Trastornos del oído y del laberinto			Sordera		Alteración auditiva Acúfenos
		Trastornos gastrointestinales	Diarrea Dolor abdominal Náuseas Flatulencia Distensión abdominal Heces blandas				
		Trastornos hepatobiliares					Hepatitis
		Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción Prurito		Sindrome de Stevens-Johnson Reacción de fotosensibilidad
		Trastornos músculosqueléticos y del tejido conjuntivo			Artralgia		
		Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Fatiga		Astenia Malestar
		Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Programa de Farmacovigilancia de Medicamentos de BD Farma S.A.S. por medio de la página web: www.bdfarma.com, en la pestaña Farmacovigilancia o comunicándose al Tel. (60-1) 533 6893, Extensión 107					
		4.9 Sobredosis: Las reacciones adversas ocurridas a dosis superiores a las recomendadas fueron muy similares a las acontecidas en las dosis normales. **Síntomas:** Los síntomas característicos de una sobredosis con antibióticos macrólidos incluyen pérdida reversible de la audición, náusea intensa, vómitos y diarrea. **Tratamiento:** En caso de sobredosis, están indicada la administración de carbón activo, medidas generales sintomáticas y medidas de soporte general de las funciones vitales.					
5	**Propiedades farmacológicas**	**5.1. Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos de uso sistémico, macrólidos. Código ATC: J01 FA10 Azitromicina es un antibiótico macrólido que pertenece al grupo de los azálidos. La molécula se sintetiza incorporando un átomo de nitrógeno al anillo de lactona de eritromicina A. El nombre químico de azitromicina es 9-desoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homo-eritromicina A. El peso molecular es 749,0. **Mecanismo de acción:** El mecanismo de acción de azitromicina se basa en la inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas, por unión a la subunidad 50S ribosómica y por tanto, la inhibición de la translocación de péptidos. **Resistencia Cruzada:** Generalmente, la resistencia de diferentes especies bacterianas a los macrólidos se produce mediante tres mecanismos asociados con la alteración del lugar de acción, la modificación del antibiótico o por la alteración del transporte del antibiótico (bomba de flujo). La bomba de flujo en estreptococos obedece a la presencia de los genes mef y da lugar a una resistencia limitada a los macrólidos (fenotipo M). La modificación en la diana está controlada por metilasas codificadas por genes erm. Existe una resistencia cruzada completa entre eritromicina, azitromicina, otros macrólidos y lincosamidas en Streptococcus pneumoniae, streptococos beta-hemolíticos del grupo A, Enterococcus spp. y Staphylococcus aureus, incluyendo el S. aureus resistente a meticilina (MRSA). Las cepas de S. pneumoniae sensibles a penicilina es más probable que sea sensible a azitromicina que las cepas de S. pneumoniae resistentes a penicilina. Las cepas de S. aureus resistente a meticilina (MRSA) es menos probable que sean sensibles a azitromicina que las cepas sensibles a meticilina (MSSA). La inducción de resistencias significativas en ambos modelos, in vitro e in vivo, es rara, siendo ≤1 el aumento de dilución en CMI para S. pyogenes, H. influenzae y Enterobacteriae, después de nueve administraciones sub-letales de principio activo y tres aumentos de dilución para S. aureus el desarrollo de resistencias in vitro causadas por mutación es rara. **Puntos de corte:** Los puntos de corte de sensibilidad de azitromicina para microorganismos bacterianos típicos son: EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Puntos de corte (2017):			
					CMI (mg/L)		
				Sensible		**Resistente**	
		Staphylococcus spp.		≤1		>2	
		Streptococcus spp (grupos A, B, C y G))		≤0,25		>0,5	
		Streptococcus pneumoniae		≤0,25		>0,5	
		Haemophilus influenzae:		≤0,125		>4	
		Moraxella catarrhalis		≤0,25		>0,5	
		Neisseria gonorrhoeae		≤0,25		>0,5	

FICHA TÉCNICA DE MEDICAMENTOS		
	Código: FT-PT-003 Versión: 02	Fecha de aprobación: 27-Mar-2023
	AKRIBACT® **POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL**	

5	**Propiedades farmacológicas**	**Sensibilidad:** La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, por tanto, es útil disponer de la información local sobre resistencias para ciertas especies y particularmente para el tratamiento de infecciones graves. Si es necesario, se debe solicitar un informe de experto cuando el uso del medicamento en algunos tipos de infección sea cuestionable por causa del nivel de prevalencia de resistencia local. Especies en los que la resistencia adquirida puede ser un problema: La prevalencia de resistencia es igual o mayor del 10% en al menos un país de la Unión Europea. **5.2. Propiedades farmacocinéticas:** **Absorción:** Tras su administración por vía oral, la biodisponibilidad de azitromicina es aproximadamente del 37%. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas es de 2-3 horas. **Distribución:** Azitromicina administrada por vía oral se distribuye ampliamente por todo el organismo. Estudios farmacocinéticos han demostrado concentraciones tisulares de azitromicina considerablemente superiores (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima observada) que las concentraciones plasmáticas. Esto indica que el fármaco se une ampliamente en los tejidos (volumen de distribución en estado estacionario es aproximadamente 31 l/kg). El valor de la concentración máxima media observada en plasma (Cmáx) después de una administración a dosis única de 500 mg es de aproximadamente 0,4 microgramos/ml, 2-3 horas después de la administración. Con la dosificación recomendada no se produce acumulación plasmática/sérica. La acumulación se produce en los tejidos donde los niveles son mucho mayores que en el plasma/suero. Tres días después de la administración de 500 mg como dosis única o en dosis divididas, se hallan concentraciones de 1,3 - 4,8 microgramos/g, 0,6 - 2,3 microgramos/g, 2,0-2,8 microgramos/g y 0- 0,3 microgramos/ml en el pulmón, próstata, amígdalas y plasma, respectivamente. Los picos de concentraciones medias medidos en leucocitos periféricos son mayores que el CMI90 de los patógenos más habituales. En estudios experimentales in vitro e in vivo, azitromicina se acumula en los fagocitos; la liberación se promueve por fagocitosis activa. En modelos animales, este proceso parece contribuir a la acumulación tisular de la azitromicina. La unión a proteínas plasmáticas de azitromicina en el suero es variable y oscila del 52 % a 0,005 microgramos/ml al 18% a 0,5 microgramos/ml, dependiendo de la concentración sérica. **Biotransformación y eliminación:** La semivida de eliminación plasmática terminal sigue a continuación de la semivida de depleción tisular que es de 2 a 4 días. Aproximadamente el 12% de una dosis administrada por vía intravenosa se excreta de forma inalterada en la orina durante un periodo de 3 días; la mayor proporción durante las primeras 24 horas. Se han encontrado concentraciones de hasta 237 microgramos/ml de azitromicina en la bilis humana junto con otros 10 metabolitos (formados por N- y O- desmetilación, por hidroxilación de los anillos de desoxamina y del anillo de glucosa, o por hidrólisis del conjugado cladinosa), 2 días después de un tratamiento de 5 días. Una comparación de los métodos de HPLC y determinación microbiológica sugiere que los metabolitos no tienen un papel importante en la actividad microbiológica de azitromicina.
		Farmacocinética en poblaciones especiales **Pacientes de edad avanzada:** La farmacocinética de azitromicina en hombres de edad avanzada fue similar a la de adultos jóvenes, sin embargo, en mujeres de edad avanzada, aunque se observaron picos de concentraciones mayores (aumentados alrededor de un 30-50%), no se produjo acumulación significativa. En voluntarios de edad avanzada (> 65 años), siempre se observaron después de un tratamiento de 5 días valores de AUC superiores (29%) que en voluntarios jóvenes (< 45 años) Sin embargo, estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes; por lo tanto, no se recomienda un reajuste posológico. **Insuficiencia renal:** Después de una dosis oral única de azitromicina de 1 g, la Cmáx media y el AUC0-120 aumentaron un 5,1% y un 4,2 % respectivamente en sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular de 10-80 ml/min) comparada con la función renal normal (tasa de filtración glomerular >80ml/min). En sujetos con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular >80ml/min). En sujetos con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular <10 ml/min), la Cmáx media y el AUC0-120 aumentaron en un 61% y un 35% respectivamente en comparación con los valores normales. **Insuficiencia hepática:** En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, no hay evidencias de un cambio marcado en la farmacocinética sérica de azitromicina en comparación con la función hepática normal. En estos pacientes, la recuperación urinaria de azitromicina parece aumentar tal vez para compensar la reducción del aclaramiento hepático. No hay datos acerca del uso de azitromicina en casos de alteración de la función hepática más grave. **Población pediátrica:** La farmacocinética se ha estudiado en niños de 4 meses a 15 años que tomaron cápsulas, gránulos o suspensión. La Cmáx alcanzada con 10 mg/kg el día 1 seguido de 5 mg/kg de los días 2 a 5, fue ligeramente inferior a la de adultos con 224 microgramos/l en niños de 0,6 a 5 años y después de 3 días y de 383 microgramos/l en los de edades entre 6 y 15 años. El t1/2 a las 36 h en niños mayores estuvo dentro del rango esperado en adultos. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad:** En estudios con animales usando exposiciones 40 veces superiores a las que se alcanzaron con dosis terapéuticas clínicas, se encontró que azitromicina causó fosfolipidosis reversible, pero como regla general no hubo consecuencias toxicológicas asociadas. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para humanos que reciban azitromicina siguiendo las recomendaciones. Las investigaciones electrofisiológicas han demostrado que azitromicina prolonga el intervalo QT. **Potencial carcinogénico:** No se han realizado estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico. **Potencial mutagénico:** No hay evidencia de un potencial para mutaciones genéticas y cromosómicas en modelos in vivo e in vitro. **Toxicidad para la reproducción:** No se han observado efectos teratogénicos en estudios de embriotoxicidad en ratas después de administración oral de azitromicina. En ratas, dosis de azitromicina de 100 y 200 mg/kg de peso corporal/día produjeron ligeros retrasos en la osificación fetal y en el aumento de peso de la madre. En estudios peri y postnatales en ratas, se han observado ligeros retrasos después de la administración de 50 mg/kg/día de azitromicina.
6	**Datos Farmacéuticos**	**Lista de excipientes:** Celulosa microcristalina pH 101, Lactosa, Croscarmelosa Sódica, Estearato de magnesio, PVP K30, Alcohol etílico al 96%.
		Incompatibilidades: No procede
		Vida útil- estabilidad (físico-Química): 2 años a partir de la fecha de fabricación.
		Modo de conservación: Almacenar en su envase original a temperatura inferior a 30ºC. Mantener fuera del alcance de los niños. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Desechar los frascos vacíos o parcialmente consumidos preferiblemente en los recipientes o contenedores de los programas posconsumo de medicamentos, Bioentorno o similares.
7	**Titular**	BD FARMA S.A.S.
8	**Fabricante**	Coaspharma S.A.S.
9	**Ciudad / País origen**	Bogotá D.C. - Colombia
10	**Registro Sanitario No.**	INVIMA 2019M-0019465
11	**Vigencia del Registro Sanitario**	24-jun-2024
12	**Condición de venta:**	Con fórmula facultativa
13	**Presentaciones comerciales**	Caja plegadiza con frasco PEAD natural por 15 mL, con tapa de seguridad P28 y cuchara dosificadora
14	**Códigos de Barras (EAN 13)**	7707269910028
15	**Código IUM**	1A1013511001100

FICHA TÉCNICA DE MEDICAMENTOS		
	Código: FT-PT-003 Versión: 02	Fecha de aprobación: 27-Mar-2023
	AKRIBACT® **POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL**	

16	**Código CUM**	20131949-1
17	**Código ATC**	S01AA26
18	**Programa de Farmacovigilancia**	AKRIBACT PPR será incluido en el Programa de farmacovigilancia, de acuerdo con la resolución No. 2004009455 del 28 mayo de 2004.

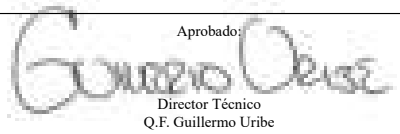
Bibliografía:

1.República de Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Comisión Revisora, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. Acta No. 25 de 16 de Mayo del 2013. Numeral 3.6.2.

2. República de Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Comisión Revisora, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. Acta No. 38 de 25 de Agosto del 2011. Numeral 3.3.29.

3. España. Ministerio de Sanidad. Política Social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica: Azitromicina Teva 200 mg/5mL polvo para suspensión oral. Última Revisión. Junio del 2019.

Aprobado:



Director Técnico
Q.F. Guillermo Uribe

La Santé	FICHA TÉCNICA	
	AZITROMICINA 500 mg TABLETAS RECUBIERTAS	
Código: ID-P-007	**Revisión: 00**	**Página 1 de 2**

Elaborado por:	Aprobado por:
Y.L. Antolinez Yenifer Liliana Antolinez Analista II de Investigación y Desarrollo.	C.A. Giraldo Cesar Giraldo Coordinador de Investigación y Desarrollo.
Fecha: 26/02/2022	Fecha: 26/02/2022

APARIENCIA PRODUCTO

CYREL X 3 TABLETAS	**ESTUCHE**
	

INFORMACIÓN GENERAL.		
Producto:	Azitromicina 500 mg Tableta Recubierta	
Marca:	No aplica	
Presentación comercial:	Caja por 3 Tabletas en blíster de PVC/Aluminio.	
Muestra médica:	Caja plegadiza por 2 tabletas en blíster de PVC transparente/ aluminio	
Forma farmacéutica:	TN- Tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberacion farmaco	
Principios activos:	Azitromicina dihidrato 535,000 mg equivalente a azitromicina base	
Fabricante:	Laboratorios La Santé S.A.	
Descripción Producto terminado	Tabletas de color blanco, ovales, biconvexas, recubiertas, con ranura por u na cara.	
Peso:	Peso promedio	915,7 mg/tableta.
Registro INVIMA No.:	2020M-007294-R2	
CUM	X 3 Tabletas	000210571-02

ESPECIFICACIONES DE ENVASE PRIMARIO.	
PARÁMETRO.	**ESPECIFICACIÓN.**
Dimensiones del plano del estuche X 3 tab	42 X 18 X 98 mm

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		
Condiciones ambientales:	**Parámetro:**	**Temperatura.**
	Especificación:	No mayor a 30°C.

ESPECIFICACIONES DE CODIFICADO Y ACONDICIONADO (envase primario y secundario).		
MARCA.	**DESTINO.**	**Tiempo de vida útil.**
N.A	COLOMBIA.	**2 años a partir de la fecha de fabricación.**

CODIGO SISTEMA SAP.	**PRESENTACIÓN.**	**CÓDIGO DE BARRAS**	**EAN 14**
143514	Caja con 1 Blíster x 3 tabletas	7703763589975	

ESPECIFICACIONES DE EMBALAJE.			
UNIDAD	**DESTINO**	**ESTUCHES POR CORRUGADO**	
GENÉRICOS	Colombia.	468 Unid/Corrugado	3 Hileras, 26 Unidades, 6 Pisos.

FARMALOGICA
NIT 830.057.982-4

AZTREONAM
1g

COMPOSICIÓN
Cada frasco vial contiene Aztreonam con Arginina equivalente a 1 g de Aztreonam base.

FORMA FARMACÉUTICA
Polvo Estéril para Reconstituir a Solución Inyectable.

PRESENTACIÓN
El AZTREONAM de **FARMALOGICA S.A** se presenta en viales de vidrio transparente, en caja Plegadiza por 10 frascos vial.

CONDICIÓN DE VENTA: Venta bajo prescripción médica.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Intramuscular (IM) / Intravenosa (IV).

INDICACIONES
Agente alternativo en infecciones del tracto respiratorio bajo y del tracto urinario.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al Aztreonam o a otras Cefalosporinas, embarazo, lactancia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
Reacciones alérgicas: Los antibióticos, al igual que otros medicamentos, deben usarse con precaución en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas con compuestos relacionados estructuralmente. Cuando se produce una reacción alérgica, debe interrumpirse el tratamiento con Aztreonam e instaurarse una terapia adecuada. Las reacciones de hipersensibilidad severas pueden requerir la administración de epinefrina y otras medidas de emergencia.

Riesgo de encefalopatía:
Los betalactámicos pueden causar riesgo de encefalopatía (convulsiones, confusión, trastornos de la conciencia, epilepsia o movimientos anormales) y, particularmente, en caso de sobredosis o insuficiencia renal.

Insuficiencia renal o hepática: En pacientes con insuficiencia hepática o renal, se recomienda un control adecuado durante el tratamiento.

Trastornos hematológicos y cutáneos graves: Se han notificado anomalías graves en los análisis de sangre (incluida la pancitopenia) y anomalías cutáneas graves (incluida la necrólisis epidérmica tóxica) con Aztreonam. En caso de cambios graves en el hemograma o trastornos de la piel, se recomienda suspender el Aztreonam.

Convulsiones: En raras ocasiones se han notificado convulsiones con betalactámicos, incluido el Aztreonam.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*: Se ha informado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con casi todos los antibacterianos, incluido el Aztreonam, y puede ir desde una forma leve de diarrea hasta una colitis mortal. La DACD debe considerarse en todos los pacientes que desarrollen diarrea después de la terapia con antibióticos. Es necesario una revisión detallada de la historia médica porque una DACD puede ocurrir hasta dos meses posteriores de la administración del agente antibacteriano. Si se

sospecha o confirma una DACD, es posible que deba suspenderse el tratamiento con antibióticos en curso que no esté dirigido a *C. difficile*. No deben administrarse medicamentos que inhiban la peristalsis.

Tiempo de protrombina prolongado / aumento de la actividad de los anticoagulantes orales: La prolongación del tiempo de protrombina rara vez se ha informado en pacientes tratados con Aztreonam. Además, se han notificado muchos casos de aumento de la actividad de los anticoagulantes orales en pacientes que recibieron antibióticos, incluidos los antibióticos betalactámicos. La gravedad del contexto infeccioso, la edad y el estado general del paciente aparecen como factores de riesgo. Se debe utilizar un control adecuado cuando se coadministre este medicamento con anticoagulantes orales. Es posible que la dosis de anticoagulantes orales deba ajustarse para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

Administración concomitante con aminoglucósidos: Si se administra un aminoglucósido concomitante con Aztreonam, especialmente cuando se usan dosis altas o durante un tratamiento prolongado, se debe vigilar la función renal debido a la nefrotoxicidad y la ototoxicidad de familia de los aminoglucósidos.

Proliferación de microorganismos no susceptibles: La administración de antibióticos puede promover la proliferación de microorganismos no susceptibles, incluidos los organismos gram-positivos y hongos. Si se produce una sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas adecuadas.

Precauciones:
Se debe tener especial precaución en pacientes con hipersensibilidad a los betalactámicos (Penicilinas - cefalosporinas). El uso de Aztreonam debe ser extremadamente conservador.

Insuficiencia Renal: Dado que el Aztreonam se elimina principalmente por el riñón, la dosis se ajustará al grado de insuficiencia renal.

Insuficiencia Hepática: La experiencia de usar Aztreonam es limitada. En este tipo de pacientes, se recomienda un monitoreo clínico adecuado. Aztreonam no contiene sodio.

Uso en ancianos: No hay datos disponibles.

Uso pediátrico: Los datos sobre seguridad y efectividad en neonatos menores de una semana son limitados; el uso en esta población debe evaluarse cuidadosamente. El Aztreonam contiene Arginina. Los estudios en lactantes de bajo peso al nacer han demostrado que la arginina administrada en la formulación de Aztreonam puede producir aumentos en la arginina sérica, la insulina y la bilirrubina indirecta. Las consecuencias de la exposición a este aminoácido durante el tratamiento de los neonatos no se han determinado completamente. Durante el tratamiento con Aztreonam puede desarrollarse una prueba de Coombs directa o indirecta positiva.

<u>Cada vial es exclusivamente para uso único</u>

INTERACCIONES

La administración concomitante de probenecid o furosemida con Aztreonam produce pequeños aumentos en los niveles séricos de Aztreonam. Los estudios farmacocinéticos de dosis única no indicaron interacciones cinéticas significativas entre Aztreonam y Gentamicina, Nafcilina sódica, Cefradina, Clindamicina o Metronidazol. No se observaron efectos antabus al beber alcohol. Sin embargo, debe evitarse tomar bebidas alcohólicas.

Asociaciones que requieren precauciones

Ácido Valproico: riesgo de convulsiones, disminución de las concentraciones plasmáticas de Ácido Valproico o Valpromuro. Debe realizarse monitorización clínica, control de los niveles de dosis plasmáticas y posible ajuste de la dosis de Ácido Valproico o Valpromuro.

Incompatibilidades

Aztreonam no es compatible con Nafcilina sódica, Cefradina o Metronidazol.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Fertilidad: No se dispone de datos sobre el efecto del Aztreonam en la fertilidad humana. En ratas, no se observaron efectos sobre la fertilidad durante el tratamiento con Aztreonam.

Embarazo: No hay datos sobre el uso de Aztreonam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto adverso en la reproducción. Sin embargo, atraviesa la placenta y llega al torrente sanguíneo fetal, como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Aztreonam durante el embarazo, a menos que el estado clínico de la mujer justifique el tratamiento.

Lactancia: Después de una administración única en una pequeña paciente, se encontró una baja concentración de Aztreonam en la leche materna (menos del 1% de las concentraciones séricas maternas). Como resultado, la lactancia materna es posible.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad en animales.

Los estudios toxicológicos genéticos realizados *in vivo* e *in vitro* con Aztreonam en varios modelos estándar de laboratorio, no revelaron ninguna evidencia de potencial mutagénico a nivel de genes o cromosomas.

Los estudios para la reproducción durante dos generaciones en ratas, a dosis diarias de hasta 20 veces la dosis máxima recomendada en humanos, antes y durante la gestación y la lactancia, no revelaron ninguna evidencia de disminución de la fertilidad.

Hubo una ligera disminución de la tasa de supervivencia durante el periodo de lactancia en las crías de las ratas que recibieron la dosis máxima, pero no en las crías de las ratas que recibieron dosis 5 veces mayores que la dosis máxima recomendada en humanos.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología: El Aztreonam se administra por vía intramuscular o intravenosa. La elección de la dosis y la vía de administración dependen de la

susceptibilidad de los organismos causantes, la ubicación y la gravedad de la infección.

La dosis máxima recomendada es de 8 g por día. En ambulatorio, la vía intramuscular está particularmente indicada:

- En cistitis aguda o infecciones gonocócicas no complicadas en una dosis única de 1 g.
- En infecciones urinarias altas y/o complicadas, en una dosis de 1 g dos veces al día.
- Para infecciones graves, el Aztreonam se usará con mayor frecuencia directamente o por vía intravenosa. En infecciones de gravedad limitada, el Aztreonam se utilizará en una dosis de 2 a 3 g por día (1 gramo cada 12 a 8 horas)
- En infecciones severas, infecciones por *Pseudomonas* o gérmenes de sensibilidad intermedia, esta dosis puede aumentarse a 6 u 8 g como máximo por 24 horas en 3 o 4 inyecciones.
- En caso de infecciones por gérmenes múltiples, la combinación con un antibiótico activo sobre gérmenes grampositivos y/o anaeróbicos es posible y deseable.

Pacientes Ancianos:
Los pacientes mayores normalmente tienen un aclaramiento de creatinina superior a 30 mL/min y, por lo tanto, recibirán la dosis normalmente recomendada. Si el aclaramiento de creatinina está por debajo de este valor, se ajustará el régimen de dosificación.
Dado que el Aztreonam se elimina principalmente por el riñón, se recomienda administrar una dosis inicial normal y las siguientes dosis con referencia a la siguiente tabla.

Ajuste de dosis recomendado:

Depuración de Creatinina (mL/min)	**Dosis (mg)**
30 y más	Dosis normales
10 a 30	1/2 dosis
Menos de 10	1/4 dosis
Pacientes en Hemodiálisis	1/8 dosis después de la hemodiálisis

En pacientes que, como la hemodiálisis, tienen una depuración de creatinina correspondiente a insuficiencia renal grave (< 10 mL/min), se administrará inicialmente una dosis de carga de 1 o 2 g, las dosis de mantenimiento serán la cuarta parte de la dosis inicial, administrada a intervalos fijos de 6, 8 o 12 horas. Para infecciones graves, se agregará un octavo de dosis inicial después de cada hemodiálisis.

Insuficiencia Hepática: Se recomienda reducir la dosis en un 20 a 25% en caso de tratamiento a largo plazo en pacientes con enfermedad hepática crónica, especialmente en casos de cirrosis alcohólica asociada con insuficiencia renal.

Pacientes Pediátricos:
La dosis habitual para pacientes mayores de una semana es de 30 mg/kg cada 8 horas. Para infecciones graves en pacientes de 2 años de edad o más, se recomienda 50 mg/kg cada 6 u 8 horas. La dosis máxima diaria total no debe exceder la dosis recomendada para adultos.

La información de dosis aún no está disponible para recién nacidos de menos de una semana de edad.

Forma de administración:
El Aztreonam se administra por vía intramuscular o intravenosa.

Vía Intramuscular: El Aztreonam se disolverá en agua para inyección, no se necesita anestesia local, 3 mL por 1 g.

Vía Intravenosa: Inyección intravenosa directa de Aztreonam 1 g, se disolverá entre 6 a 10 mL de agua para inyección. La solución se inyectará lentamente en 3 a 5 minutos.

Infusión de 20 a 60 minutos: Después de la disolución en 3 mL de agua para inyección, la solución se diluirá en la solución para perfusión elegida para obtener una dilución de 50 mL a 100 mL por gramo de Aztreonam o la inyección se puede administrar en la línea de infusión siempre que se suspenda la administración de cualquier otro medicamento

Compatibilidad: El Aztreonam se puede diluir en la mayoría de los fluidos de perfusión y en particular (Inyección de cloruro de sodio, inyección de glucosa al 5 y al 10%, manitol al 5 y 10%, glucosa (5%) con cloruro de sodio (0.9%), Inyección glucosa (5%) con cloruro de sodio 0,45%), según lo reportado por la literatura. Los diluyentes compatibles con Aztreonam de Farmalogica S.A., se pueden consultar en la sección de estabilidad en uso.

El Aztreonam no debe mezclarse con otros medicamentos o antibióticos.

En casos de infusión simultánea de dos soluciones con tubo en Y, suspenda temporalmente la administración del otro soluto durante la infusión de Aztreonam

Nota: según recomendación médica; la dosis y esquema de tratamiento deben establecerse con base en el tipo y la gravedad de la infección, así como el estado del paciente.

SOBREDOSIFICACIÓN
Si se conoce una sobredosis y es necesario, el Aztreonam puede eliminarse mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. El Aztreonam se puede eliminar mediante hemofiltración arteriovenosa continua.

REACCIONES ADVERSAS
El Aztreonam es generalmente bien tolerado. En los estudios clínicos, los efectos adversos fueron poco frecuentes, menos del 2% de los pacientes abandonaron la terapia. Los efectos considerados relacionados o de relación incierta con la terapia con Aztreonam son:

Hipersensibilidad: Anafilaxia, angioedema, broncoespasmo.

Dermatológicos: Exantema, prurito, petequias, púrpura, diaforesis, enrojecimiento, urticaria, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica y dermatitis exfoliativa.

Hematológicos: La eosinofilia, el aumento de la protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina, trombocitosis, trombocitopenia, leucocitosis, neutropenia, anemia, pancitopenia, sangrado y la prueba de

Coombs positiva han ocurrido raramente.

Hepatobiliares: Elevaciones de las transaminasas hepáticas y de los niveles de fosfatasa alcalina que generalmente se revierten durante el tratamiento y, por lo general, sin signos o síntomas manifiestos de disfunción hepatobiliar. El diagnóstico clínico de ictericia y hepatitis se informó raramente.

Gastrointestinales: Diarrea, náuseas y/o vómitos, calambres abdominales, úlcera en la boca y sabor alterado. Se ha observado distensión abdominal en niños. Se han presentado casos raros de diarrea asociada a *C. difficile*, incluida colitis pseudomembranosa o hemorragia gastrointestinal.

Renales: El Aztreonam no se asoció con cambios en la función renal en sujetos sanos. La función renal se controló mediante las pruebas estándar (creatinina sérica, depuración de creatinina, BUN, análisis de orina y excreción total de proteínas en la orina), así como pruebas especiales (excreción de N-acetil-B- acetil-B-glucosaminidasa, alanina aminopeptidasa y B2-microglobulina).

Locales: Molestias en el lugar de la inyección IV y flebitis / tromboflebitis; Se notaron molestias leves en el sitio de inyección IM. Trastornos del sistema nervioso: encefalopatía (por ejemplo, confusión, alteración de la conciencia, epilepsia, trastornos del movimiento.

Trastornos del sistema nervioso: Encefalopatía (por ejemplo, confusión, alteración de la conciencia, epilepsia y trastornos del movimiento).

Varios: Se han notificado casos raros de las siguientes reacciones: Vaginitis, candidiasis vaginal, hipotensión, convulsiones, diplopía, debilidad, parestesia, confusión, mareos, vértigo, insomnio, cambios en el Electrocardiograma (ECG), tinnitus, dolor de cabeza, sensibilidad en los senos, halitosis, alteración del gusto, dolores musculares, fiebre, malestar general, estornudos y congestión nasal, Sibilancias, disnea y dolor torácico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento puede tener una influencia significativa en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, particularmente debido a la posible aparición de encefalopatía (por ejemplo, convulsiones, confusión, trastornos de la conciencia, epilepsia o movimientos anormales).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, otros antibacterianos betalactámicos, monobactámicos.

Código ATC: J01DF01.

Mecanismo de Acción

Aztreonam es activo *in vitro* frente a un amplio espectro de patógenos aerobios gram-negativos incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*. La acción bactericida de Aztreonam se produce por la inhibición de la síntesis de la pared de la célula bacteriana debido a la alta afinidad de Aztreonam por la proteína 3 ligadora de penicilina (PBP3).

Mecanismos de resistencia

Aztreonam, a diferencia de la mayoría de antibióticos betalactámicos, no induce actividad betalactamasa y su estructura molecular le confiere un alto grado de resistencia a la hidrólisis por las betalactamasas (p. ej. penicilinasas y cefalosporinasas) producidas por la mayoría de los patógenos gram–negativos y gram-positivos; por consiguiente, generalmente es activo frente a los organismos gram-negativos aerobios resistentes a antibióticos hidrolizados por betalactamasas.

Microbiología

Se ha demostrado que el Aztreonam es sinérgico *in vitro* contra la mayoría de las cepas de *P. aeruginosa*, muchas cepas de enterobacterias y otros bacilos aerobios gramnegativos.

Aztreonam es activo contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas:

Microorganismos aerobios Gram-negativos: Especies de *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli, Haemophilus influenzae* (incluidas las cepas resistentes a la ampicilina y otras cepas productoras de penicilinasa), *Klebsiella oxitoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Especies de serratia.*

Los siguientes datos *in vitro* están disponibles, pero se desconoce su importancia clínica. Al menos el 90 % de los siguientes microorganismos muestran una concentración inhibitoria mínima *in vitro* inferior o igual al punto de corte susceptible para Aztreonam. Sin embargo, la eficacia de Aztreonam en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a estos microorganismos no se ha establecido en ensayos clínicos adecuados y bien controlados.

Microorganismos aerobios Gram-negativos: *Aeromonas hydrophila, Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae* (incluidas las cepas productoras de penicilinasa), *Pasteurella multicida, Proteo vulgar, Providencia stuartii, Providencia rettgeri, Yersinia enterocolítica.*

Las alteraciones de la flora intestinal anaeróbica por antibióticos de amplio espectro pueden disminuir la resistencia a la colonización, lo que permite el crecimiento excesivo de patógenos potenciales, por ejemplo, especies de *Candida* y *Clostridium*. Aztreonam tiene poco efecto sobre la microflora intestinal anaeróbica en estudios *in vitro.*

FARMACOCINÉTICA

Absorción: La administración intravenosa de una dosis única de Aztreonam durante 30 minutos, o tras inyecciones únicas intramusculares de dosis de 500 mg, 1 g y 2 g en adultos sanos, produjeron unas concentraciones plasmáticas máximas de 54, 90 y 204 microgramos/mL respectivamente, inmediatamente después de la administración. A las 8 horas, las concentraciones plasmáticas fueron de 1, 3 y 6 microgramos/mL, respectivamente.

Inyecciones intravenosas únicas durante 3 minutos, de las mismas dosis dieron lugar a concentraciones plasmáticas de 58, 125 y 242 microgramos/mL a los cinco minutos de terminar la inyección.

Las concentraciones plasmáticas máximas de

Aztreonam en sujetos sanos después de completar la administración intravenosa o intramuscular de una dosis única de 500 mg o 1 g de Aztreonam, se produjeron después de 1 hora. Después de una administración intravenosa o intramuscular idéntica de las dosis de Aztreonam, las concentraciones plasmáticas de Aztreonam son comparables después de 1 hora (1,5 horas desde el comienzo desde la infusión intravenosa) con las pendientes de las concentraciones plasmáticas similares a partir de entonces.

Distribución: La administración intramuscular o intravenosa de una dosis única de 500 mg o 1 g de Aztreonam, cada 8 horas durante siete días a voluntarios sanos no produjo acumulación aparente de Aztreonam ni modificación de las características de disponibilidad. La unión a proteínas séricas alcanzó un promedio del 56%, independientemente de la dosis.

Su vida media plasmática es de aproximadamente 1,7 horas (1,6 a 2 horas) independientemente de la dosis y vía de administración.

Biotransformación y eliminación: El Aztreonam se metaboliza pobremente. El 87% se elimina por el riñón y una pequeña proporción por la bilis en forma inalterada; los metabolitos son inactivos.

- ***Orina:*** La eliminación es principalmente por vía renal (60 a 70 % de una dosis intramuscular o intravenosa se elimina sin cambios en la orina durante las primeras ocho horas).
- ***Heces:*** Aproximadamente el 12% de una dosis única de Aztreonam se recupera en las heces, tanto en forma activa como inactiva.

MODO DE USO Y ALMACENAMIENTO

Producto sin reconstituir: Mantenga el medicamento en condiciones normales de almacenamiento.

Descripción: polvo cristalino, blanco.

Después de reconstituido: Para reconstituir, adicionar 5 mL de una solución compatible y agitar hasta disolver.

El producto es compatible con los siguientes diluyentes:

- Agua Estéril.
- Cloruro de Sodio al 0,9%

Aspecto: El sólido se disuelve completamente sin dejar residuo visible como materia no disuelta y la solución reconstituida no es significativamente menos transparente que un volumen igual de diluyente contenido en un recipiente similar. La solución está esencialmente libre de partículas extrañas que se puedan observar en una inspección visual.

El producto Aztreonam 1g, polvo estéril para reconstituir a solución inyectable, se mantiene estable en los siguientes tiempos, cuando es reconstituido en los diluyentes compatibles y se mantiene en condiciones de temperatura ambiente (30°C ± 2°C) y/o temperatura Refrigerada (5°C ± 3°C):

FARMALOGICA
NIT 830.057.982-4

ESTABILIDAD EN USO

Solución	Agua Estéril	Solución salina 0,9 %
ESTABILIDAD A TEMPERATURA AMBIENTE (30°C ± 2°C)		
1 Vial / 3 mL	48 horas	-
1 Vial / 50 mL	-	48 horas
ESTABILIDAD EN REFRIGERACIÓN (5°C ± 3°C)		
1 Vial / 3 mL	72 horas	-
1 Vial / 50 mL	-	7 días

Es importante mantener las condiciones asépticas controladas, para garantizar los tiempos de la estabilidad en uso.

Almacenamiento: Consérvese a temperatura no mayor de 30°C en su envase y empaque original.

VIDA ÚTIL DEL PRODUCTO: 24 meses

Titular y fabricante
FARMALOGICA S.A.

INVIMA 2023M-0007586-R2

Carrera 44 # 20A - 38
BOGOTÁ - COLOMBIA

Fecha de Actualización: Julio de 2023

FARMALOGICA
NIT 830.057.982-4

BIBLIOGRAFÍA

Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (2021). *Fichas Técnica Azactam 1g polvo para solución inyectable.* Obtenido de https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/57781/FT_57781.html

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. ANSM. (2022). AZACTAM 1 g, poudre et solution pour usage parentéral - Résumé des caractéristiques du produit. Obtenido de: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63918096&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques

Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. (2019). Summaries of product characteristics (SPCs) *Azactam 1g power for solution for injection or infusion, vial.* Obtenido de https://mhraproductsprod.blob.core.windows.net/docs-20200120/8ba70e62d0578d324a75c8d695a57d725d66d407

INVIMA. (2018). *Registro Sanitario AZTREONAM 1g de Farmalogica S.A.*

INVIMA. (2019). *Comisión Revisora. Sala Especializada de Medicamentos.* Acta No 20 de 2019, numeral 3.1.13.6.

U.S. National Library of Medicine. (2022). AZTREONAM-*aztreonam injection, powder, lyophilized, for solution.* Obtenido de: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c6cf7e13-a04e-47e2-9cec-44a278ee6bec

QUASFAR M&F S.A. (2018). *Informe de Estabilidad Reconstituida, producto Aztreonam 1g.* Bogota D.C.

	FICHA TECNICA DE PRODUCTO			F001-PT-003
	PRODUCTO	**CAXOFU (CASPOFUNGINA) 50MG POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCION**		
	ELABORADO POR: **QF. JAMEZ VELASQUEZ TORO** Analista de Asuntos Regulatorios	**REVISADO POR:** **QF. ANDREA MARCELA GARCÍA** Coordinadora de Asuntos Regulatorios	**APROBADO POR:** **QF. STEPHANIE ALBORNOZ** Directora Técnica	
	CÓDIGO **FT-CAXO50-02**	**FECHA DE APROBACIÓN** 10/11/2022	**FECHA DE REVISIÓN** 09/11/2025	**PÁGINA** 1 de 8

1. INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO			
Marca (nombre Comercial):	CAXOFU	**Principio activo (componentes principales):**	Caspofungina
Concentración:	50mg	**Forma farmacéutica (o cosmética):**	Polvo Liofilizado para Inyección
2. INFORMACIÓN REGISTRO SANITARIO			
Número:	INVIMA 2019M-0019085	**Vigencia:**	03/07/2024
Modalidad:	Importar y vender	**Titular:**	Xinetix Pharma S.A.S.
Fabricante:	Gufic Lifesciences Private Ltd.	**Importador:**	Xinetix Pharma S.A.S.
Clasificación producto:	Medicamento	**Vía de administración:**	Intravenosa
ATC:	J02AX04	**Condición de venta:**	Con fórmula facultativa
Vida útil:	24 meses	**Material de envase:**	Vial de vidrio tipo I con tapon de caucho, agrafe y flip-off
Material de empaque:	Caja de cartulina	**Material de embalaje:**	Cartón corrugado
Indicaciones aprobadas:	Alternativo en la aspergilosis invasiva en pacientes adultos refractarios o intolerantes a la anfotericina b y el itraconazol. Candidiasis esofágica, y candidiasis orofaríngea, candidiasis invasiva, incluyendo candidemia en pacientes neutropénicos y no neutropénicos. Terapia empírica en infecciones fúngicas sospechadas en pacientes neutropénicos febriles.		
Contraindicaciones, precauciones y advertencias:	-Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Caspofungina o a alguno de sus excipientes, no se administre durante el embarazo ni la lactancia. -Precauciones y Advertencias: Durante la administración de Caspofungina se ha reportado anafilaxis. Si esta ocurre, Caspofungina debe ser descontinuado y debe administrarse un tratamiento apropiado. Han sido reportadas reacciones adversas posiblemente mediadas por histamina, incluyendo erupción cutánea,		

	hinchazón facial, angioedema, prurito, sensación de calor, o broncoespasmo y pueden requerir la descontinuación y/o la administración del tratamiento apropiado. se han reportado casos de síndrome de stevens-johnson (sjs por sus siglas en inglés) y necrólisis epidérmica tóxica (ten por sus siglas en inglés) en el uso post-mercadeo de Caspofungina. se debe tener precaución en pacientes con historia de reacciones alérgicas en la piel. el uso concomitante de Caspofungina con ciclosporina ha sido evaluado en voluntarios sanos y en pacientes adultos. algunos individuos adultos sanos que recibieron dos dosis de ciclosporina de 3 mg/kg junto con Caspofungina, mostraron aumentos transitorios de la alanina transaminasa (alt) y del aspartato transaminasa (ast) menores o iguales a tres veces el límite superior normal (lsn) que se resolvieron al suspender los medicamentos. también hubo un aumento de aproximadamente 35% en el área bajo la curva (abc) de Caspofungina cuando se coadministraron Caspofungina y Ciclosporina; los niveles sanguíneos de Ciclosporina no cambiaron. En un estudio retrospectivo de 40 pacientes tratados durante el uso comercial de Caspofungina y Ciclosporina, durante 1 a 290 días (mediana 17.5 días), no se observaron eventos adversos hepáticos serios. como es de esperar en pacientes con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas u órganos sólidos, las anormalidades de las enzimas hepáticas ocurrieron comúnmente; sin embargo, ningún paciente presentó elevaciones de alt consideradas relacionadas al uso del medicamento. Elevaciones en ast consideradas al menos posiblemente relacionadas a la terapia con Caspofungina y/o Ciclosporina ocurrieron en 5 pacientes, pero todas fueron menos de 3,6 veces el lsn. Discontinuación debido a anormalidades en las pruebas de laboratorio de enzimas hepáticas por cualquier causa ocurrió en 4 pacientes. de estos, 2 fueron consideradas posiblemente relacionadas a la terapia con Caspofungina y/o Ciclosporina al igual que a otras causas posibles. en los estudios prospectivos de aspergilosis invasiva y de uso compasivo hubo 6 pacientes adultos tratados con Caspofungina y Ciclosporina por 2 a 56 días; ninguno de estos pacientes experimentó aumento en las enzimas hepáticas. Estos datos sugieren que Caspofungina puede ser usado en pacientes que reciben Ciclosporina cuando el beneficio potencial supere el riesgo potencial. Se han observado anomalías de laboratorio en las pruebas de función hepática de voluntarios sanos y pacientes pediátricos y adultos tratados con Caspofungina. Se han notificado casos de disfunción hepática clínicamente significativa, hepatitis e insuficiencia hepática en algunos pacientes pediátricos y adultos con enfermedades subyacentes graves que estaban recibiendo medicación concomitante múltiple con Caspofungina; no se ha establecido una relación causal con Caspofungina. Se debería monitorizar a los pacientes que presenten pruebas de función hepática anormales durante el tratamiento con Caspofungina para confirmar el

	empeoramiento de la función hepática, y se debería reevaluar la relación riesgo/beneficio de continuar con la terapia con caspofungina.
Posología y forma de administración:	-Pacientes adultos: se debe administrar una sola dosis de carga de 70 mg en el día 1, seguida de 50 mg diarios posteriormente. en pacientes que pesen más de 80 kg, después de la dosis de carga inicial de 70 mg, se recomienda caspofungina 70 mg a diario. -Pacientes pediátricos (de 12 meses a 17 años): en todas las indicaciones, se debe administrar una dosis de carga única de 70 mg/m2 (sin superar una dosis real de 70 mg) el día 1, seguida de 50 mg/m2 al día a partir de ese momento (sin superar una dosis real de 70 mg al día). si la dosis de 50 mg/m2 al día se tolera bien pero no ofrece una respuesta clínica suficiente, la dosis diaria se puede aumentar hasta 70 mg/m2 (sin superar una dosis real diaria de 70 mg).
Modo de empleo:	Reconstituido en 10mL de agua para inyección, 1 hora a 25°C. Diluido en 250mL de solución salina normal o lactato de ringer, 24 horas a 25°C y 48°C a 2-8°C.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar a temperatura de 2 a 8 °C en su envase y empaque original. Mantener fuera del alcance de los niños.
Interacciones:	Estudios in vitro demuestran que caspofungina no es inhibidor de ninguna enzima del sistema del citocromo P450 (CYP). En estudios clínicos, caspofungina no indujo el metabolismo de otras sustancias mediante CYP3A4. Caspofungina no es sustrato de la glucoproteína P y es un mal sustrato de las enzimas del citocromo P450. Sin embargo, en estudios farmacológicos y clínicos se ha demostrado que caspofungina interacciona con otras especialidades farmacéuticas. En dos estudios clínicos realizados en sujetos adultos sanos, ciclosporina A (una dosis de 4 mg/kg o dos dosis de 3 mg/kg administradas con 12 horas de diferencia) aumentó el AUC de caspofungina en aproximadamente un 35 %. Estos aumentos del AUC probablemente sean debidos a la disminución de la captación de caspofungina por el hígado. Caspofungina no aumentó los niveles plasmáticos de ciclosporina. Hubo elevaciones transitorias de ALT y AST hepáticas de menos de o igual a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) cuando se administraron concomitantemente caspofungina y ciclosporina, que se resolvieron con la discontinuación de las especialidades farmacéuticas. En un estudio retrospectivo de 40 pacientes tratados durante la comercialización con caspofungina y ciclosporina durante 1 a 290 días (mediana de 17,5 días), no se observaron reacciones adversas hepáticas graves. Si las dos especialidades farmacéuticas se administran concomitantemente debería considerarse una estrecha monitorización de las enzimas hepáticas.

	Caspofungina redujo la concentración mínima de tacrólimo en un 26 % en voluntarios adultos sanos. Es obligatoria la monitorización estándar de las concentraciones sanguíneas de tacrólimo y los ajustes adecuados de la dosis de tacrólimo en los pacientes que reciben ambas terapias. Hay ensayos clínicos en voluntarios adultos sanos que demuestran que la farmacocinética de caspofungina no se ve alterada en una medida clínicamente relevante por itraconazol, anfotericina B, micofenolato, nelfinavir o tacrólimo. Caspofungina no tuvo influencia sobre la farmacocinética de anfotericina B, itraconazol, rifampicina o micofenolato mofetilo. Aunque los datos de seguridad son limitados, parece ser que no hacen falta precauciones especiales cuando se coadministra anfotericina B, itraconazol, nelfinavir o micofenolato mofetilo con caspofungina. Rifampicina provocó un aumento del 60 % en la AUC y un aumento del 170 % en la concentración mínima de caspofungina en el primer día de la coadministración cuando ambas especialidades farmacéuticas se iniciaban juntas en voluntarios adultos sanos. Los niveles mínimos de caspofungina disminuyeron gradualmente después de la administración repetida. Después de dos semanas de administración, rifampicina tuvo un efecto limitado sobre la AUC, pero los niveles mínimos fueron un 30 % menores que en los sujetos adultos que recibieron solo caspofungina. El mecanismo de interacción podría ser debido a una inhibición inicial y una inducción posterior de las proteínas de transporte. Se puede esperar un efecto similar en otras especialidades farmacéuticas que inducen enzimas metabólicas. Los limitados datos de los estudios farmacocinéticos en la población indican que el uso concomitante de caspofungina con los inductores efavirenz, nevirapina, rifampicina, dexametasona, fenitoína o carbamazepina puede producir una reducción en el área bajo la curva (AUC) de caspofungina. Cuando se coadministran inductores de enzimas metabólicas, se debe considerar un aumento en la dosis diaria de caspofungina a 70 mg en pacientes adultos, tras la dosis de carga de 70 mg. Todos los estudios de interacción de medicamentos en adultos descritos anteriormente fueron realizados a dosis diarias de 50 o 70 mg de caspofungina. No ha sido formalmente estudiada la interacción de dosis más altas de caspofungina con otros medicamentos. En pacientes pediátricos, los resultados de los análisis de regresión de los datos farmacocinéticos sugieren que la coadministración de dexametasona con caspofungina puede dar lugar a reducciones clínicamente significativas de las concentraciones mínimas de caspofungina. Estos resultados pueden indicar que los pacientes pediátricos van a presentar con los inductores reducciones similares a las que se observan en los adultos. Cuando se coadministra caspofungina a pacientes pediátricos (de 12 meses a 17 años) con inductores del aclaramiento de medicamentos, como rifampicina, efavirenz, nevirapina, fenitoína,

	dexametasona o carbamazepina, se debe considerar la posibilidad de una dosis de caspofungina de 70 mg/m2 al día (sin superar una dosis real diaria de 70 mg).
Reacciones Adversas:	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia y reacciones adversas posiblemente mediadas por histamina), En pacientes con aspergilosis invasora también se han notificado edema pulmonar, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) e infiltrados radiográficos. -Pacientes adultos: En estudios clínicos, 1.865 individuos adultos recibieron dosis únicas o múltiples de caspofungina: 564 pacientes neutropénicos con fiebre (estudio de tratamiento empírico), 382 pacientes con candidiasis invasora, 228 pacientes con aspergilosis invasora, 297 pacientes con infecciones localizadas por Candida y 394 individuos incluidos en estudios en Fase I. En el estudio de tratamiento empírico los pacientes habían recibido quimioterapia antineoplásica o se habían sometido a trasplante de células madre hematopoyéticas (incluyendo 39 trasplantes alógenos). En los estudios participaron pacientes con infecciones por Candida documentadas, la mayoría de los pacientes con infecciones invasoras por Candida tenía enfermedades subyacentes graves (p. ej., neoplasia hematológica o de otro tipo, cirugía mayor reciente, VIH) que requerían múltiples medicaciones concomitantes. Los pacientes en el estudio no comparativo de Aspergillus a menudo tenían enfermedades graves desencadenantes (p. ej., trasplantes de médula ósea o de células madre, neoplasia hematológica, tumores sólidos o trasplantes de órganos) que requerían múltiples medicaciones concomitantes. La flebitis fue la reacción adversa local, en el lugar de inyección, frecuentemente notificada en toda la población de pacientes. Otras reacciones locales incluyeron eritema, dolor/sensibilidad a la presión, prurito, supuración y una sensación de ardor. Las anomalías clínicas y de laboratorio notificadas en todos los pacientes tratados con caspofungina (total 1.780) fueron típicamente leves y rara vez dieron lugar al abandono del medicamento. -Pacientes pediátricos: Los datos de 5 estudios clínicos realizados en 171 pacientes pediátricos sugieren que la incidencia global de las experiencias adversas clínicas (26,3 %; IC del 95 % -19,9, 33,6) no es peor que la notificada para adultos tratados con caspofungina (43,1 %; IC del 95 % -40,0, 46,2). Sin embargo, probablemente los pacientes pediátricos tienen un perfil de acontecimientos adversos diferente al de los pacientes adultos. Las experiencias adversas clínicas más frecuentes relacionadas con el medicamento que se notificaron en pacientes pediátricos tratados con caspofungina fueron pirexia (11,7 %), erupción (4,7 %) y cefalea (2,9 %).

Propiedades Farmacocinéticas y Farmacodinámicas:	-Mecanismo de acción: El acetato de caspofungina es un compuesto lipopeptídico semisintético (equinocandina) sintetizado a partir de un producto de fermentación de Glarea lozoyensis. El acetato de caspofungina inhibe la síntesis del beta (1,3)-D-glucano, un componente esencial de la pared celular de muchas levaduras y hongos filamentosos. El beta (1,3)-D-glucano no está presente en las células de los mamíferos. Se ha demostrado la actividad antifúngica con caspofungina frente a levaduras Candida. Estudios in vivo e in vitro demuestran que la exposición de Aspergillus a caspofungina resulta en la lisis y la muerte del extremo apical de la hifa y de los puntos de ramificación donde se produce el crecimiento y división celular. -Efectos farmacodinámicos Caspofungina tiene actividad in vitro frente a especies de Aspergillus (Aspergillus fumigatus [N = 75], Aspergillus flavus [N = 111], Aspergillus niger [N = 31], Aspergillus nidulans [N = 8], Aspergillus terreus [N = 52] y Aspergillus candidus [N = 3]). Caspofungina también tiene actividad in vitro frente a especies de Candida (Candida albicans [N = 1.032], Candida dubliniensis [N = 100], Candida glabrata [N = 151], Candida guilliermondii [N = 67], Candida kefyr [N = 62], Candida krusei [N = 147], Candida lipolytica [N = 20], Candida lusitaniae [N = 80], Candida parapsilosis [N = 215], Candida rugosa [N = 1] y Candida tropicalis [N = 258]), incluyendo aislados con mutaciones del transporte de resistencia múltiple y aquellos con resistencia adquirida o intrínseca a fluconazol, amfotericina B y 5-flucitosina. La prueba de sensibilidad se desarrolló de acuerdo a una modificación del método M38-A2 (para especies de Aspergillus) y del método M27-A3 (para especies de Candida) del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, conocido anteriormente como National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS]). Se han establecido técnicas estandarizadas para la prueba de sensibilidad para levaduras por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). No se han establecido todavía los puntos de corte del EUCAST para caspofungina debido la significativa variación entre laboratorios en los intervalos de concentración inhibitoria mínima (CIM) para caspofungina. En lugar de los puntos de corte, los aislados de Candida que son sensibles a anidulafungina así como a micafungina se deben considerar sensibles a caspofungina. De forma similar, los intermedios aislados de C. parapsilosis a anidulafungina y micafungina pueden ser estimados intermedios a caspofungina -Distribución Caspofungina se une extensamente a la albúmina. La fracción de caspofungina no unida en plasma varía desde el 3,5 % en voluntarios sanos al 7,6 % en pacientes con candidiasis invasora. La distribución juega el papel prominente en la farmacocinética de caspofungina en plasma y es el paso limitante en las fases de disposición alfa y beta. La distribución hacia los tejidos alcanzó el máximo 1,5 o 2

	días después de la dosis cuando el 92 % de la dosis estaba distribuida en los tejidos. Es probable que solo una pequeña fracción de caspofungina captada en los tejidos vuelva luego al plasma como compuesto precursor. Por tanto, la eliminación se produce en ausencia de un equilibrio en la distribución y una estimación real del volumen de distribución de caspofungina es actualmente imposible de obtener. -Biotransformación Caspofungina sufre una degradación espontánea a un compuesto con un anillo abierto. Un metabolismo posterior implica la hidrólisis del péptido y la N-acetilación. Dos productos intermedios, formados durante la degradación de caspofungina a este compuesto con un anillo abierto, forman aductos covalentes con proteínas plasmáticas lo que resulta en una unión irreversible a proteínas plasmáticas de menor nivel. Estudios in vitro demuestran que caspofungina no es un inhibidor de las enzimas 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 del citocromo P450. En estudios clínicos, caspofungina no indujo ni inhibió el metabolismo de otras especialidades farmacéuticas mediante CYP3A4. Caspofungina no es sustrato de la glucoproteína P y es un mal sustrato de las enzimas del citocromo P450. - Eliminación La eliminación de caspofungina del plasma es lenta, con un aclaramiento de 10-12 ml/min. Las concentraciones plasmáticas de caspofungina descienden de forma polifásica después de perfusiones intravenosas únicas durante 1 hora. Inmediatamente después de la perfusión tiene lugar una corta fase alfa, seguida por una fase beta con una semivida de 9 a 11 horas. También tiene lugar una fase gamma adicional con una semivida de 45 horas. El principal mecanismo que influye en el aclaramiento plasmático es la distribución, más que la excreción o la biotransformación. Durante 27 días se recuperó aproximadamente el 75 % de una dosis radiactiva: el 41 % en orina y el 34 % en heces. Durante las primeras 30 horas después de la administración existe poca excreción o biotransformación de caspofungina. La excreción es lenta y la semivida terminal de radiactividad fue de 12 a 15 días. Una pequeña cantidad de caspofungina se excreta sin cambios por la orina (alrededor del 1,4 % de la dosis). Caspofungina muestra una farmacocinética no lineal moderada con aumento de la acumulación al aumentar la dosis y es dependiente de la dosis en el tiempo hasta alcanzar el estado de equilibrio tras la administración de múltiples dosis.
Bibliografía	• RegistroSanitarioInvima2019M-0019085. (s.f.). *INVIMA.* Recuperado el 20 de 11 de 2022, de http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp

- *www.ema.europa.eu.* (s.f.). Recuperado el 20 de 11 de 2022, de https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caspofungin-accord-epar-product-information_es.pdf

3. PRESENTACIONES COMERCIALES

Presentación	CUM	IUM	Código de barras
CAJA X 1 VIAL	020138254-01	1C1024221002100	7709156353246

Identificación del Producto			
NOMBRE COMERCIAL	CEFAFLEX		
Principio (s) Activo (s)	CEFALEXINA		
Descripción	Forma:	Polvo	
	Color:	Blanco	
	Olor – Sabor:	Característico	
Forma Farmacéutica	Polvo para Suspensión		
Presentación	Frasco por 60, 80, 100 ml		
Envase	Frasco Pead Natural. Tapa Plástica Blanca 28 mm con Liner.		
Empaque	Caja plegadiza en cartulina, reverso blanco. Cyan, magenta, amarillo, negro.		
Dimensiones del Producto		Estuche x 50 Tabletas	Estuche x 250 Tabletas
	Alto:	11.5 cm	11.1 cm
	Ancho:	5.0 cm	5.5 cm
	Largo:	5.3 cm	5.3 cm
Embalaje	Corrugada por 210 Unidades Corrugada por 120 Unidades		
Peso neto	Frasco 60 mL	79,08 g	
	Corrugada por 210 Unidades	13,23 kg	
	Frasco 100 mL	80,03 g	
	Corrugada por 120 Unidades	10,05 kg	
Concentración	250 mg / 5 ml		
Composición	Cada 100 ml de suspensión reconstituida de Cefaflex polvo para Suspensión contiene: Cefalexina base 5.0 g		

Este documento es propiedad de Bioquifar Farmacéutica S.A. Laboquifar LTDA y Cefalac, para su uso interno exclusivamente IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN.

	Cada cucharadda de 5 ml contiene: 250 mg de Cefalexina Base.
Vía de Administración	Vía Oral.
Vida útil del producto	2 años.
Producto estéril	No
Registro Sanitario	INVIMA 2023M-0007525 R1
Código ATC	J01DB01
Titular	Bioquifar Pharmaceutica S.A.
Fabricante	Servicio Técnico Gonher Farmacéutica Ltda.
Indicaciones	Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la cefalexina.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a las cefalosporinas y/o penicilinas. Administrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal.
Precauciones	Precaución extrema si es imprescindible usar en alérgicos a penicilinas; antecedente de alergia medicamentosa; riesgo de colitis pseudomembranosa (tener presente si aparece diarrea) y de sobreinfección por microorganismos no sensibles en tto. Prolongado (vigilar); I.R., vigilar y reducir dosis; se han notificado casos de pustulosis exantemática generalizada aguda (monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones cutáneas e interrumpir el tto. si aparecen y considerar una alternativa terapéutica).
Reacciones Adversas	Algunos de los efectos secundarios de la cefalexina a nivel del tracto gastrointestinal son náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal, urticaria en algunas ocasiones puede haber prurito anal y genital.
Interacciones Medicamentosas y otras	**Aumento del efecto:** Dosis altas de probenecid disminuyen la excreción de Cefalexina. Los aminoglucósidos en combinación con Cefalexina pueden generar toxicidad aditiva. Se puede presentar efecto antabuse o disulfiram cuando se ingiere con alcohol. **Consideraciones dietarias:** La comida disminuye y retarda el tiempo en alcanzar la concentración sérica pico o máxima, pero la totalidad del fármaco se absorbe. Puede tomarse con alimento si se presenta molestia estomacal. El curso completo del tratamiento (10-14 días) debe ser cumplido en su totalidad para asegurar la erradicación del microorganismo. Las mujeres deben reportar si hay signos de vaginitis. Puede interferir con anticonceptivos orales.
Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia	**Categoría B:** No existen evidencias de riesgo en la especie humana. Los estudios en animales no han demostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios clínicos adecuados y bien controlados hechos en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales han demostrado efectos adversos diferentes a una disminución en la fertilidad.

Este documento es propiedad de Bioquifar Pharmaceutica S.A. (Bioquifar LTDA y Genaler) para su uso interno exclusivamente
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN.

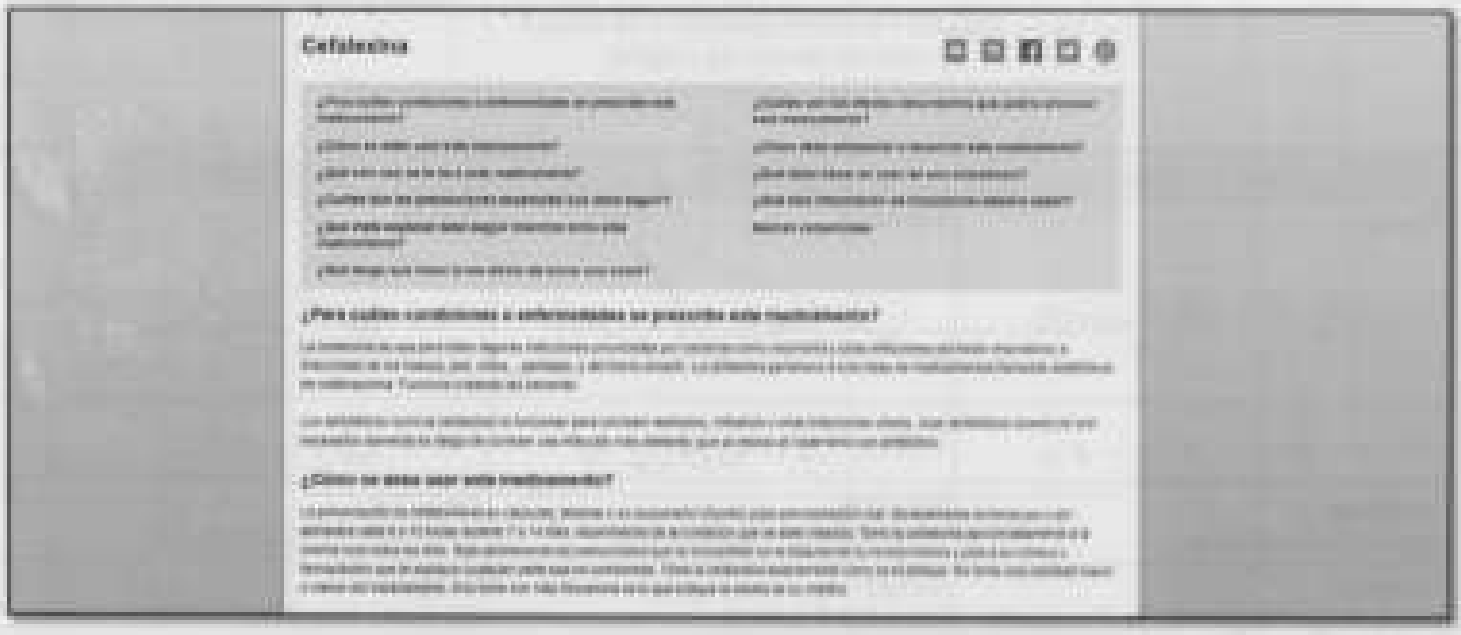
Posología	Según Prescripción médica.
Condiciones de Venta	Con Formula facultativa.

BIBLIOGRAFIA:

https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682733-es.html

https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-cefaflex+tablet+500+mg-colombia-j01db01-co_1

Anexo 1:



Este documento es propiedad de Bioquitar Pharmaceutica S.A, Labquitar LTDA y Ophtalec, para su uso interno exclusivamente
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN.

HISTORIAL

Versión Del Cambio	Fecha de Aprobación	Descripción de los Cambios	Quien lo propuso (Nombre y cargo)
N.A	N.A	Creación del documento.	N.A
02	16-06-22	Se incluye el soporte bibliográfico correspondiente según la norma APA y se anexa evidencia fotográfica.	Lina Marcela Castañeda Director de Garantía de Calidad
03	21-08-23	Se modifica formato en general, agregando código ATC, se actualiza Registro Sanitario, se realiza cambio de logo de Farmacovigilancia y se realiza cambio de pie de página.	Lina Marcela Castañeda Directora de Garantía de Calidad

ELABORÓ:	REVISÓ:	APROBÓ:
Firma:	Firma:	Firma:
Fecha: 21-08-23	Fecha: 21-08-23	Fecha: 21-08-23
Nombre: Mabel Sofía Muñoz.	Nombre: Lina Marcela Castañeda.	Nombre: Lina Marcela Castañeda.
Cargo: Tecnólogo Regencia de Farmacia.	Cargo: Director Técnico.	Cargo: Director Técnico.
SELLO ORIGINAL: ORIGINAL		SELLO COPIA:

Este documento es propiedad de Bioquifar Pharmaceutica S.A. Laboratorio TOA y Optalia, para su uso interno exclusivamente IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN.

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Nombre Genèrico:	CEFALEXINA
Nombre Comercial:	CEFALEXINA 500 MG CAPSULAS
Concentraciòn:	500 MG
Titular del Registro Sanitario:	WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A.
Fabricante:	SYNTOFARMA S.A.
DATOS DEL PRINCIPIO ACTIVO	
Nombre Quimico Especifico:	(7R)-3-Methyl-7-(α-d-phenylglycylamino)-3-cephem-4-carboxylic acid monohydrate
Formula Molecular:	C16H17N3O4S,H2O
Peso Molecular:	365.4 g/mol
No de CAS:	23325-78-2
DATOS DEL PRODUCTO TERMINADO	
Indicaciones:	INFECCIONES PRODUCIDAS POR GÉRMENES SENSIBLES A LA CEFALEXINA.
Contraindicaciones:	HIPERSENSIBILIDAD A LAS PENICILINAS Y/O CEFALOSPORINAS. ADMINISTRESE CON PRECAUCIÓN A PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL.
Condiciones de Almacenamiento:	MANTENGASE EN LUGAR SECO A TEMPERATURAS INFERIORES A 30ºC
Registro Sanitario:	INVIMA 2021M-006629-R2
Modalidad del Registro Sanitario:	FABRICAR Y VENDER
Vigencia del Registro Sanitario:	26/07/2026
Còdigo ATC:	J01DB01
Presentaciòn Comercial:	CAJA POR 300 CÁPSULAS EN VEINTICINO BLISTER PVC-ALUMINIO POR 12 CAPSULAS CADA UNO.
Vida Util:	3 AÑOS
Condiciòn de Venta:	CON FORMULA FACULTATIVA
Codigo CUM:	000044405-04
Còdigo de Barras:	7705959015220
Elaborado por:	Balmiro A. Canedo Barraza
Fecha:	01.09.2022

INFORMACIÓN TÉCNICA
VI T67 167

1. **NOMBRE DEL PRODUCTO: CEFALOTINA x 1,0 g**
2. **PRINCIPIO ACTIVO: CEFALOTINA**
3. **ACCIÓN FARMACOLÓGICA:** ANTIBIÓTICO
4. **FORMA FARMACÉUTICA:** Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable
5. **USO:** Se emplea en humanos como antibiótico bactericida.
6. **COMPOSICIÓN:**
   Cada frasco ampolla contiene Cefalotina sódica equivalente a 1,0 g de Cefalotina.

7. **CARACTERISTICAS FISICOQUÍMICAS:**

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES
Aspecto	Polvo cristalino libre de partículas extrañas
Color	Blanco a blanquecino
Apariencia de la solución reconstituida	Solución traslucida libre de partículas extrañas.
pH	6,0 - 8,5
Identificación de cefalotina	Tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la muestra corresponde al obtenido para el estándar
Uniformidad de dosificación	Aproximadamente 1,076 g/vial de Cefalotina Valor de aceptación menor a L1 Contenido por vial entre los límites de aceptación
Valoración cefalotina	1,0 g/Vial (90,0 % - 115,0%)
Esterilidad	Cumple
Endotoxinas	No más de 0,10 EU/mg de Cefalotina

8. **METODO ANALITICO:** Valoración por HPLC de Cefalotina.
9. **INDICACIONES:** Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la Cefalotina.
10. **DOSIFICACIÓN:** Según prescripción médica.
    Via de administración: Intravenosa.
    Reconstitución: El contenido del frasco vial puede reconstituirse con Agua estéril para inyección, Cloruro de sodio 0,9% o Dextrosa 5%, agitar hasta obtener una solución traslucida libre de partículas. Para perfusión, diluir con agua estéril para inyección y posteriormente llevar a una solución de Cloruro de sodio 0,9% o Dextrosa 5%.

11. CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS: Hipersensibilidad a las cefalosporinas y/ o penicilinas.

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Solo debe utilizarse en embarazo y lactancia si es estrictamente necesario. Las reacciones adversas que llegan a presentarse con mayor frecuencia son las relacionadas con reacciones de hipersensibilidad como: erupción cutánea, urticaria, eosinofilia, fiebre, anafilaxia y reacciones semejantes a la enfermedad del suero.

Ocasionalmente puede presentarse hipersensibilidad: eosinofilia y fiebre medicamentosa asociada con otras reacciones alérgicas. Estas reacciones se presentan más a menudo en los pacientes con antecedentes de alergia, particularmente a la penicilina. **Eventos gastrointestinales:** pueden presentarse síntomas de colitis seudomembranosa durante o después del tratamiento con cefalotina. Aunque raros, ha habido informes de diarrea, náuseas y vómitos. **Sistema sanguíneo:** ha habido informes de neutropenia, trombocitopenia y anemia hemolítica. **Efectos renales**: se ha observado un aumento en el nitrógeno ureico sanguíneo y una disminución en la depuración de creatinina especialmente en los pacientes que previamente han presentado insuficiencia renal. **Otros:** ocurrieron reacciones locales en el sitio de la administración intramuscular; éstas incluyeron dolor e inflamación. La administración por vía intravenosa puede causar tromboflebitis, usualmente cuando se aplican más de 6 g/día y por más de 3 días consecutivos. Interacciones: Interacciones medicamentosas: el uso concomitante de cefalosporinas y aminoglucósidos puede llegar a causar un aumento en la incidencia de nefrotoxicidad**.**

12. ALMACENAMIENTO

Conservar el producto sin reconstituir a temperatura ambiente a no más de 30°C. Una vez reconstituido el producto conservar según la siguiente información:

MEDIO DE RECONSTITUCIÓN	TEMPERATURA	TIEMPO DE CONSERVACIÓN
Agua estéril para inyección 5 mL	Ambiente (a no más de 30°C) protegido de la luz y el calor	12 horas
	Refrigeración (2 a 8°C)	96 horas
Cloruro de sodio al 0,9% 10 mL	Ambiente (a no más de 30°C)) protegido de la luz y el calor	8 horas
	Refrigeración (2 a 8°C)	72 horas
Dextrosa en agua destilada al 5% 10 mL	Ambiente (a no más de 30°C)) protegido de la luz y el calor	8 horas
	Refrigeración (2 a 8°C)	72 horas

SOLUCIONES RECONSTITUIDAS POR PERFUSIÓN				
	Solución Dilución	**Volumen final**	**TEMPERATURA**	**TIEMPO DE CONSERVACIÓN**
Solución reconstituida en agua estéril para inyección 10 mL	Cloruro de sodio 0,9% 10 mL	100 mL	Ambiente (a no más de 30°C)) protegido de la luz y el calor	12 horas
			Refrigeración (2 a 8°C)	48 horas
	Dextrosa en agua destilada al 5% 10 mL	100 mL	Ambiente (a no más de 30°C)) protegido de la luz y el calor	12 horas
			Refrigeración (2 a 8°C)	48 horas

Después de estos periodos y bajo estas condiciones, si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante. Hecha la mezcla no se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No congelar. Manténgase fuera del alcance de los niños. Venta bajo formula médica.

13. **PRESENTACIONES:** Frasco vial x 1 g
    Caja plegadiza x 10 viales de 1 g
    Bandeja x 50 viales de 1 g
14. **LICENCIA DE VENTA:** Reg. San. Invima No.: 2021M-0020200
15. **VIDA UTIL:** Dos años a partir de la fabricación
16. **FECHA DE REVISIÓN DE TEXTO:** 2021-06-16
17. **CONTROL DE CAMBIOS:**

FECHA	EDICIÓN	MOTIVO CAMBIO	RESPONSABLE Y CARGO
2021-06-16	1	Creación documento según registro y artes.	Juliana Patiño Analista de Investigación y Desarrollo

INFORMACIÓN TÉCNICA
VI T67 168

1. **NOMBRE DEL PRODUCTO: CEFAZOLINA x 1,0 g**
2. **PRINCIPIO ACTIVO: CEFAZOLINA**
3. **ACCIÓN FARMACOLÓGICA:** ANTIBIÓTICO
4. **FORMA FARMACÉUTICA:** Polvo para reconstituir a solución inyectable
5. **USO:** Se emplea en humanos como antibiótico bactericida.
6. **COMPOSICIÓN:**
   Cada vial contiene Cefazolina Sódica, equivalente a 1 g de Cefazolina base.

7. **CARACTERISTICAS FISICOQUÍMICAS:**

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES
Aspecto	Polvo cristalino libre de partículas extrañas
Color	Blanco a blanquecino
Apariencia de la solución reconstituida	Solución traslucida libre de partículas extrañas.
Identificación	A: Tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la muestra corresponde al obtenido para el estándar
	B: El espectro UV de la muestra corresponde con el del estándar.
	C: Sodio: Formación de precipitado rojo
pH (solución 100 mg/ml)	4,0 -6,0
Valoración de cefazolina	0,90-1,15g/vial 90%-115%
Uniformidad de dosificación	Aproximadamente 1,0 g/vial de Cefazolina Valor de aceptación menor a L1 Contenido por vial entre los límites de aceptación
Endotoxinas	≤ 0,15 UE/mg de Cefazolina
Esterilidad	Cumple

8. **METODO ANALITICO:** Valoración por HPLC de Cefazolina
9. **INDICACIONES:** Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la cefazolina
10. **DOSIFICACIÓN:** Según prescripción médica.
    Vía de administración: Intravenosa-Intramuscular.
    Reconstitución: El contenido del frasco vial puede reconstituirse con Cloruro de sodio 0,9%, agua para inyección, Dextrosa 5% o Lactato de ringer agitar hasta obtener una

solución traslucida libre de partículas.

11. **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:** Hipersensibilidad al principio activo, cefalosporinas o alguno de los excipientes incluidos.
Antes de iniciar el tratamiento con cefazolina, se debe investigar cuidadosamente sobre reacciones previas de hipersensibilidad del paciente a la cefazolina o a otros betalactámicos. Hay alguna evidencia de alergia cruzada parcial entre las penicilinas y las cefalosporinas. Hay pacientes que han presentado reacciones graves (incluyendo anafilaxia) a ambos fármacos. En caso de reacción de hipersensibilidad aguda se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y se instaurará el tratamiento adecuado. Las cefalosporinas pueden ser adsorbidas en la superficie de las membranas de los glóbulos rojos haciendo que los anticuerpos de estas células reaccionen frente a ellas. Esto puede producir que el test de Coombs sea positivo y en raras ocasiones puede producirse anemia hemolítica. Debido a esta reacción puede producirse reactividad cruzada con penicilinas. Se ha informado de casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los antibióticos de amplio espectro (incluidos macrólidos, penicilinas semisintéticas y cefalosporinas). Por ello, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea en asociación con el uso de los antibióticos. Son casos con alteración de la flora normal del colon, con desarrollo abundante de Clostridium difficile, cuya toxina parece ser la causa de esta colitis. Los casos leves, con cambios mínimos, pueden ceder con la supresión del tratamiento sólo. En los casos moderados o graves se precisa sigmoidoscopia, antibioterapia adecuada, soluciones de electrolitos y proteinoterapia. Cuando la colitis no se resuelva al retirar el antibiótico o cuando sea grave, el fármaco de elección es la vancomicina oral. El exceso de crecimiento de organismos no susceptibles puede ser el resultado del uso prolongado de cefazolina. Es esencial que el paciente sea observado cuidadosamente. Cuando se administra cefazolina a pacientes con insuficiencia renal, se debe reducir la dosis diaria para evitar toxicidad. La cefazolina no se debe administrar por vía intratecal. Existen informes de toxicidad severa del SNC, incluidas convulsiones, cuando se administra cefazolina por esta vía. Las cefalosporinas pueden estar asociadas con una caída en la actividad de la protrombina. Aquellos en riesgo incluyen pacientes con insuficiencia renal o hepática o estado nutricional deficiente, así como pacientes que reciben un tratamiento prolongado de terapia antimicrobiana y pacientes previamente estabilizados con terapia anticoagulante. El tiempo de protrombina debe ser monitoreado en pacientes en riesgo y la vitamina K exógena administrada según indicaciones. La cefazolina no se debe administrar a prematuros ni a niños menores de 1 mes ya que no se dispone de datos de seguridad. Fertilidad, embarazo y lactancia Uso durante el embarazo: No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Este fármaco deberá utilizarse solamente en el embarazo cuando sea claramente necesario. La cefazolina atraviesa fácilmente la barrera placentaria pasando a la sangre del cordón umbilical y al líquido amniótico. Uso en el parto: cuando se ha administrado cefazolina antes de una cesárea, los niveles en la sangre del cordón han sido aproximadamente de un cuarto a un tercio los niveles maternos. El fármaco no ha demostrado efectos adversos en el feto. Uso en la lactancia: la cefazolina está presente en muy bajas

concentraciones en la leche materna. Se debe tener precaución cuando se administra cefazolina a mujeres durante la lactancia. **Interacciones**: La cefazolina no debe administrarse junto a otros antibióticos que tengan un mecanismo de acción bacteriostático (por ejemplo, tetraciclinas, sulfonamidas, eritromicina, cloranfenicol) ya que se han observado efectos antagonistas en pruebas in vitro. El probenecid puede disminuir la secreción tubular renal de las cefalosporinas cuando se administran simultáneamente, lo que da lugar a unos niveles sanguíneos más elevados y prolongados. Pruebas de laboratorio: Se han presentado tests antiglobulina (Coombs) directos e indirectos positivos; esto puede también ocurrir en neonatos cuyas madres hayan recibido cefalosporinas antes del parto. Se puede producir una reacción positiva falsa de glucosa en la orina con sustancias reductoras, pero esto no sucede cuando se usan métodos específicos para la glucosa oxidasa. **Reacciones adversas:** Se han observado las reacciones adversas siguientes: Infecciones e infestaciones: vaginitis y moniliasis genital. Reacciones alérgicas (hipersensibilidad): fiebre medicamentosa, erupción cutánea, prurito vulvar, eosinofilia. En casos raros se han descrito reacciones dérmicas graves (síndrome de Stevens-Johnson) relacionadas con la administración de cefazolina. También pueden producirse reacciones alérgicas graves (shock anafiláctico). Trastornos del sistema linfático y sanguíneo: neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y pruebas de Coombs directa e indirecta positivas. Trastornos renales y urinarios: elevación pasajera en los niveles de BUN y creatinina sérica e insuficiencia renal. Raramente, nefritis intersticial y otros factores renales. Trastornos gastrointestinales: náuseas, anorexia, vómitos, diarrea, aftas bucales (candidiasis) y prurito anal en algunos casos. En la mayoría de los casos se trata de reacciones leves y transitorias. Durante el tratamiento o después pueden aparecer síntomas de colitis pseudomembranosa. Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos: prurito genital. Trastornos generales y en el punto de administración: se ha comunicado dolor en la zona de inyección intramuscular a veces con induración, así como flebitis en el lugar de la inyección. Trastornos del sistema nervioso: ocasionalmente se ha comunicado mareo, malestar, fatiga, insomnio, pesadillas, debilidad y crisis convulsivas, especialmente después de la administración de altas dosis a pacientes con marcada insuficiencia renal.

Manténgase fuera del alcance de los niños. Venta bajo formula médica.

12. ALMACENAMIENTO

Conservar el producto sin reconstituir a temperatura ambiente no más de 30°C en su material de envase y empaque. Una vez reconstituido el producto conservar según la siguiente información:

MEDIO DE RECONSTITUCIÓN	TEMPERATURA	TIEMPO DE CONSERVACIÓN
Agua estéril para inyección (10 mL)	Ambiente (< 30°C)	24 horas
Agua estéril para inyección (10 mL)	Refrigeración (2 a 8°C)	48 horas

SOLUCIONES RECONSTITUIDAS POR PERFUSIÓN				
	Solución Dilución	**Volumen final**	**TEMPERATURA**	**TIEMPO DE CONSERVACIÓN**
Solución reconstituida en agua estéril para inyección 10 mL	Cloruro de sodio al 0,9%	100 mL	Ambiente (< 30°C) protegido de la luz y el calor	8 horas
			Refrigeración (2 a 8°C)	24 horas
	Dextrosa en agua destilada al 5%	100 mL	Ambiente (< 30°C) protegido de la luz y el calor	8 horas
			Refrigeración (2 a 8°C)	24 horas
	Ringer lactato	100 mL	Ambiente (<30°C) protegido de la luz y el calor	8 horas
			Refrigeración (2 a 8°C)	24 horas

Después de estos periodos y bajo estas condiciones, si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante. Hecha la mezcla no se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No congelar.

13. PRESENTACIONES:

Frasco vial x 1 g.
Caja x 10 viales de 1 g.
Bandeja x 50 viales 1 g

14. LICENCIA DE VENTA: Reg. San. Invima No.:2021M-0020203

15. VIDA UTIL: Dos años a partir de fecha de fabricación.

16. FECHA DE REVISIÓN DE TEXTO: 2021-06-16

17. CONTROL DE CAMBIOS

FECHA	EDICIÓN	MOTIVO CAMBIO	RESPONSABLE Y CARGO
2021-06-16	1	Creación documento según registro y artes.	Juliana Patiño Analista de Investigación y Desarrollo

INFORMACIÓN TÉCNICA
VI T67 170

1. **NOMBRE DEL PRODUCTO: CEFEPIMA x 1,0 g**
2. **PRINCIPIO ACTIVO: CEFEPIME CLORHIDRATO**
3. **ACCIÓN FARMACOLÓGICA:** ANTIBIÓTICO
4. **FORMA FARMACÉUTICA:** Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable
5. **USO:** Se emplea en humanos como antibiótico bactericida.
6. **COMPOSICIÓN:**
   Cada frasco vial contiene 1,19 g de Cefepime clorhidrato, equivalente a 1,0 g de Cefepime base.

7. **CARACTERISTICAS FISICOQUÍMICAS:**

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES
Aspecto	Polvo cristalino libre de partículas extrañas
Color	Amarillo a Crema
Apariencia de la solución reconstituida	Solución traslucida libre de partículas extrañas.
pH (Solución reconstituida)	4,0 – 6,0
Identificación de Cefepime	Tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la muestra corresponde al obtenido para el estándar
Uniformidad de dosificación	Aproximadamente 1,86 g/vial de Cefepime Clorhidrato Valor de aceptación menor a L1 Contenido por vial entre los límites de aceptación
Valoración cefalotina	1,0 g/Vial (90,0 % - 115,0%)
Esterilidad	Cumple
Endotoxinas	No más de 0,06 EU/mg de Cefepime

8. **METODO ANALITICO:** Valoración por HPLC de Cefepime.
9. **INDICACIONES:** Cefepima está indicado en adultos para el tratamiento de las infecciones que se enlistan a continuación, cuando son causadas por bacterias susceptibles: infecciones de las vías respiratorias bajas, incluyendo neumonía y bronquitis, infecciones de las vías urinarias, complicadas- incluyendo pielonefritis- como no complicadas, infecciones de la piel y estructuras cutáneas, infecciones intraabdominales, incluyendo peritonitis e infecciones de las vías biliares, infecciones

ginecológicas, septicemia y terapia empírica para pacientes con neutropenia febril.
Para pacientes pediátricos (niños mayores de 2 meses): Cefepima está indicado en pacientes pediátricos para el tratamiento de las infecciones enlistadas a continuación, cuando son causadas por bacterias susceptibles: neumonía, infecciones de las vías urinarias, complicadas- incluyendo pielonefritis- como no complicada, infecciones de la piel y estructuras cutáneas, septicemia, terapia empírica para pacientes con neutropenia febril y meningitis bacteriana .

10. **DOSIFICACIÓN:** Según prescripción médica.
Via de administración: Intravenosa.
Reconstitución: El contenido del frasco vial puede reconstituirse con Cloruro de sodio 0,9%, dextrosa 5% o agua para inyección, agitar hasta obtener una solución traslucida libre de partículas.

11. **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:** Está contraindicado en pacientes con reacciones previas de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes de la fórmula, antibióticos de la clase de cefalosporinas, penicilinas u otros antibióticos betalactámicos.
Advertencias y precauciones de uso: En pacientes con deterioro de la función renal, tal como excreción urinaria reducida debida a insuficiencia renal (depuración de creatinina = 50 ml/min.) u otras condiciones que pueden comprometer la función renal, debe ajustarse la dosis de Cefepima para compensar la tasa de eliminación renal más lenta. Debido a que en pacientes con insuficiencia renal u otras condiciones que comprometen la función renal pueden presentarse concentraciones séricas elevadas y prolongadas del antibiótico con las dosis usuales, la dosis de mantenimiento debe reducirse cuando Cefepima se administra a tales pacientes. La dosis continua debe administrarse de acuerdo con el grado de deterioro renal, gravedad de la infección y sensibilidad de los organismos causantes. Durante estudios de vigilancia post comercialización, se reportaron los siguientes eventos adversos serios: encefalopatía reversible (trastorno de la conciencia incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclono, convulsiones (incluyendo estado epiléptico no convulsivo) y/o insuficiencia renal. La mayoría de los casos se presentó en pacientes con deterioro renal que recibieron dosis de Cefepima que excedían las recomendaciones. Riesgo de "estado epiléptico no convulsivo", especialmente en pacientes con disfunción renal.
No atraviesa la barrera hematoencefálica, pacientes con insuficiencia renal, la dosis de Cefepima debe ajustarse para compensar la disminución de la velocidad de la eliminación del medicamento por vía renal, riesgo de neurotoxicidad, en caso de que se presenten signos o síntomas sugestivos de Neurotoxicidad (alteración de la conciencia, confusión, alucinaciones, estupor, coma, afasia, mioclonía, convulsiones o estado epiléptico no convulsivo), se debe considerar la suspensión del medicamento.
En general, los síntomas de neurotoxicidad se resolvieron después de suspender el tratamiento con Cefepima y/o después de hemodiálisis; sin embargo, algunos casos incluyeron un resultado fatal.
Advertencias y precauciones específicas para esta clase de fármacos: se ha reportado *Clostridium difficile* relacionada a diarrea (CDAD) con el uso de casi todos

los agentes antibacterianos, incluyendo **Cefepima** y puede variar en severidad desde diarrea leve hasta colitis mortal. CDAD debe considerarse en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibióticos. Se requiere una historia médica cuidadosa ya que se ha reportado que CDAD puede presentarse hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos. Si se sospecha o se confirma CDAD, podría ser necesario suspender el uso en curso de antibióticos no dirigidos contra *Clostridium difficile*, cuando se administran fármacos con potencial nefrotóxico, como aminoglicósidos y diuréticos potentes junto con **Cefepima** debe vigilarse cuidadosamente la función renal.

Advertencias y precauciones específicas para el producto: Los antibióticos deben administrarse con precaución a cualquier paciente que haya mostrado alguna forma de alergia, en particular a fármacos. Al igual que con todos los agentes antibacterianos betalactámicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves y en ocasiones mortales. Si ocurre alguna reacción alérgica a Cefepima, debe suspenderse el fármaco y tratar al paciente de modo apropiado. Reacciones graves de hipersensibilidad podrían requerir adrenalina y otra terapéutica de apoyo. Al igual que con otros antibióticos, el uso de Cefepima puede provocar sobrecrecimiento de organismos no susceptibles. Si se presentara superinfección durante el tratamiento, deben tomarse las medidas apropiadas.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad: se ha observado en ratas que no hay reducción de la fertilidad. No existen datos sobre el uso de Cefepima en la fertilidad humana.

Embarazo: estudios reproductivos en ratones, ratas y conejos no han demostrado evidencia de daño fetal; sin embargo, no se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos este fármaco debe administrarse durante el embarazo solo cuando sea claramente necesario.

Lactancia: Cefepima se excreta en la leche materna humana en muy bajas concentraciones. Es necesario tener precaución cuando se administra Cefepima a mujeres lactando. Uso en pacientes geriátricos de más de 6.400 adultos tratados con Cefepima en estudios clínicos, 35% tenían 65 años de edad o más mientras que 16% tenían 75 años de edad o más. En estudios clínicos en pacientes geriátricos que recibieron la dosis usual recomendada para adultos, la eficacia clínica y la seguridad fueron comparables a las de pacientes adultos no geriátricos, a menos que los pacientes tuvieran insuficiencia renal. Hubo una prolongación modesta en la vida media de eliminación y valores más bajos de depuración renal en comparación con los observados en personas más jóvenes. Se recomienda ajustar la dosis si la función renal está comprometida. Se sabe que Cefepima es eliminado principalmente por el riñón y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Debido a que existe mayor probabilidad de que los pacientes de edad avanzada tengan función renal disminuida, debe procederse con precaución al seleccionar la dosis y la función renal, debe ser monitoreada. Se han

presentado eventos adversos graves incluyendo encefalopatía reversible (trastorno de la conciencia incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclono, convulsiones (incluyendo estado epiléptico no convulsivo) y/o insuficiencia renal en pacientes geriátricos con insuficiencia renal a quienes se administró la dosis usual de Cefepima.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y maquinaria: no se ha estudiado el efecto de Cefepima sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria. Sin embargo, posibles reacciones adversas como estado alterado de conciencia, mareos, confusión o alucinaciones pueden alterar la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Manténgase fuera del alcance de los niños. Venta bajo formula médica.

12. **ALMACENAMIENTO:** Almacenar a temperaturas menores a 30°C en su envase y empaque originales. Una vez reconstituido el producto conservar según la siguiente información:

MEDIO DE RECONSTITUCIÓN	TEMPERATURA	TIEMPO DE CONSERVACIÓN
Agua estéril para inyección	Ambiente (a no más de 30°C) protegido de la luz y el calor	24 horas
	Refrigeración (2 a 8°C)	7 días
Solución salina al 0,9%,	Ambiente (a no más de 30°C) protegido de la luz y el calor	24 horas
	Refrigeración (2 a 8°C)	7 días
Solución de dextrosa con agua destilada al 5%	Ambiente (a no más de 30°C)) protegido de la luz y el calor	24 horas
	Refrigeración (2 a 8°C)	7 días

Después de estos periodos y bajo estas condiciones, si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante. Hecha la mezcla no se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No congelar.

13. **PRESENTACIONES:** Frasco vial x 1,0 g
    Caja plegadiza x 10 viales de 1,0 g

14. **LICENCIA DE VENTA:** Reg. San. Invima No.: 2021M-0020183
15. **VIDA UTIL:** Dos años a partir de la fabricación

16. FECHA DE REVISIÓN DE TEXTO: 2021-06-21

17. CONTROL DE CAMBIOS:

FECHA	EDICIÓN	MOTIVO CAMBIO	RESPONSABLE Y CARGO
2021-06-21	1	Creación documento según registro y artes.	Juliana Patiño Analista de Investigación y Desarrollo

INFORMACIÓN TÉCNICA
VI T67 169

1. **NOMBRE DEL PRODUCTO: CEFOTAXIMA x 1,0 g**
2. **PRINCIPIO ACTIVO: CEFOTAXIMA**
3. **ACCIÓN FARMACOLÓGICA:** ANTIBIÓTICO
4. **FORMA FARMACÉUTICA:** Polvo para reconstituir a solución inyectable
5. **USO:** Se emplea en humanos como antibiótico bactericida.
6. **COMPOSICIÓN:**
   Cada frasco vial contiene Cefotaxima sódica equivalente a Cefotaxima base 1 g.

7. **CARACTERISTICAS FISICOQUÍMICAS:**

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES
Aspecto	Polvo cristalino libre de partículas extrañas
Color	Blanco a ligeramente blanco
Apariencia de la solución reconstituida	Solución traslucida libre de partículas extrañas.
Identificación	A: Tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la muestra corresponde al obtenido para el estándar
	B: El espectro infrarrojo obtenido de la muestra corresponde al obtenido del estándar de referencia.
	C: Sodio: Formación de precipitado denso.
pH (solución 100 mg/ml)	4,5 -6,5
Valoración de cefotaxima	0,90-1,15g/vial 90%-115%
Uniformidad de dosificación	Aproximadamente 1,112 g/vial de Cefotaxima sódica Valor de aceptación menor a L1 Contenido por vial entre los límites de aceptación
Endotoxinas	≤ 0,20 UE/mg de Cefotaxima
Esterilidad	Cumple

8. **METODO ANALITICO:** Valoración por HPLC de Cefotaxima
9. **INDICACIONES:** Cefotaxima está indicada para el tratamiento de pacientes con infecciones graves causadas por gérmenes susceptibles causantes de las siguientes patologías: **1.** Infecciones de tracto respiratorio inferior, incluyendo neumonía causada

por *Estreptococo pneumoniae* (anteriormente *diplococo pneumoniae*) ,*Estreptococo pyogenes*, (*Estrepococo grupo a*) y otros estreptococos (incluyendo *enterococo* ej. *Estreptococo fecalis*) *estafilococo dorado*, *escherichia coli,* especies de *Klebsiella, haemofilus Influenzae, Proteus mirabilis, Serratia marcescens* , algunas especies de *Enterobacter, Proteus* de índole positivo y especies de *Pseudomona* incluyendo *Pseudomona aeruginosa*) **2.** Infecciones genitourinarias: infecciones del tracto urinario causadas por especies de *Enterococos*, *Estafilococo epidermidis*, *Estafilococo dorado* (productor de penicilinasa y no productor de penicilinasa) especies de *Citrobacter*, especies de *Enterobacter, Escherichia coli,* especies de *Klebsiella, Proteus mirabilia*, *Proteus vulgaris*, providencia *Stuartii, morganella morganii* providencia Rettgeri, *Serratia marscecens* y especies de *pseudomona* incluyendo la *Aeruginosa.* También gonorrea no complicada (cervical/uretral y rectal) causada por *Neisseria gonorroeae* incluyendo las cepas productoras de penicilinasa. **3.** Infecciones ginecológicas: incluyendo enfermedad pélvica inflamatoria. Endometritis y celulitis pélvica causada por *Estafilococo epidermidis*, cepas de *estreptococo*, cepas de *Enterococo*, cepas de *Enterobacter*, y especies de *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, especies de *Bacteroides* incluyendo *Bacteroides fragili*, especies de *Clostridium* y *Cocos* anaerobios (incluyendo cepas de *Peptoestreptococos, peptococos*) y cepas de Fusobacterium incluyendo *Fusobacterium nucleatum*. La cefotaxima como otras cefalosporinas no tiene actividad en contra de la *Chlamydia trachomatis.* Sin embargo, cuando las cefalosporinas son usadas en pacientes con enfermedad pélvica inflamatoria y la clamidia es uno de los patógenos que se sospecha se debe adicionar cobertura apropiada para este microorganismo. **4.** Bacteremia/septicemia causada por *Escherichia coli*, algunas cepas de *Klebsiella* y *Serratia marscecens*, *Estafilococo dorado* y algunas especies de *Estreptococo* incluyendo el *Estreptococo pneumonie*. **5**. Infecciones de piel y estructuras cutáneas causadas por *Estafilococo dorado* (productor o no de penicilinasa) *Estafilococo epidermidis*, *Estreptococopyogenes* (estreptococo del grupo a) y otros estreptococos , cepas de enterococos, cepas de *Acinetobacter , Escherichia coli*, cepas de *Citrobacter*, (incluyendo *Citrobacter freundii*), cepas de *Enterobacter*, cepas de *Klebsiella, Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, providencia *Rettgeri*, cepas de *Pseudomona, Serratia marcescens* cepas de *Bacteroides*, y *Cocosanaerobios* (incluyendo peptoestreptococos y Peptococos) **6.** Infecciones intraabdominales incluyendo peritonitis causada por cepas de *Estreptococos*, *Escherichia coli, Klebsiellas*, cepas de *bacteroides* y *Cocos anaerobios* (incluidas cepas de *Peptoestreptococos* y *Peptococos*) *Proteus mirabilis* y cepas de *Clostridium*.**7.** Infecciones de hueso y articulaciones causadas por *Estafilococo dorado* (productor o no de penicilinasa), cepas de *Estreptococos* (incluyendo *Estreptococo pyogenes*) cepas de *Pesudomonas* incluyendo *Pseudomona aeruginosa*) y *Proteus mirabilis*. **8**. Infecciones del sistema nervioso central por ejemplo Meningitis y ventriculitis causada por *Neisseria meningitidis, Haemofilus influenzae*, *Estreptococo pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* susceptibles. Aunque la eficacia en algunos gérmenes ha sido poco estudiada se ha observado respuesta clínica al tratar pacientes con infecciones con algunos microorganismos resistentes in vitro. Se deben tomar cultivos previos al inicio de la terapia con cefotaxima para identificar y aislar el microorganismo productor y

determinar si es susceptible al tratamiento con cefotaxima. La terapia con cefotaxima se inicia antes de obtener los resultados y se deben ajustar apenas sean conocidos los reportes de los cultivos y antibiogramas. En ciertos casos de sepsis con sospecha o confirmación por gram negativos o gram positivos o en pacientes con otras infecciones serias en los cuales el microorganismo no ha sido identificado se puede usar cefotaxima concomitante con un aminoglucósido. La dosis recomendada en la etiqueta de ambos antibióticos debe ser dada de acuerdo con la severidad de la infección y la condición del paciente. Se debe monitorear la función renal especialmente si se van a administrar dosis elevadas de aminoglucósidos o si la terapia es prolongada por el potencial nefro y ototóxico de los antibióticos tipo aminoglucósidos. Es posible que se pueda potenciar la nefrotoxicidad si se usa en conjunto con cefotaxima.

10. DOSIFICACIÓN: La dosis y la ruta de administración deben ser determinadas por la susceptibilidad del organismo causante, la severidad de la infección y la condición del paciente. (ver la tabla de dosificación). La inyección premezclada de cefotaxima está destinada a la infusión intravenosa posterior a la descongelación. La dosis máxima no debe exceder los 12 gramos.

Guía de dosificación de Cefotaxima

Tipo de infección	Dosis diaria (gramos)	Frecuencia y ruta de administración
Uretritis gonococcica/cervicitis en hombres y mujeres	0,5 gr	0,5 gr intramuscular dosis única
Gonorrea rectal en mujeres	0,5 gr	0,5 gr intramuscular dosis única
Gonorrea rectal en hombres	1 gr	1 gr intramuscular dosis única
Infecciones no complicadas	2 gr	1 gr cada 12 horas IM o IV
Infecciones moderadas y severas	3-6 gr	1-2 gr cada 8 horas IM o IV
Infecciones que comúnmente requieren dosis altas de antibióticos (Ej.: septicemia)	6-8 gr	2 gr cada 6 u 8 horas IV.
Infecciones que ponen en riesgo la vida	Hasta 12 gr	2 gr cada 4 horas Intravenoso

Si se sospecha que el patógeno es la *Chlamydia Trachomatis* debe ser instaurada una terapia adecuada que cubra este germen porque la cefotaxima no tiene actividad contra chlamydia Para prevenir la infección operatoria en cirugías contaminadas o potencialmente contaminadas la dosis recomendada es de 1 gr intramuscular o intravenoso administrado 30 a 90 minutos antes de la cirugía.

Pacientes de cesárea: La primera dosis de 1 gr es administrada intravenosa tan pronto como el cordón es pinzado, la segunda y tercera se deben dar 1 gr intravenoso o intramuscular a las 6 y 12 horas después de la primera dosis.

Neonatos, lactantes y niños: El siguiente esquema terapéutico es el recomendado:

Neonatos (nacimiento a 1 mes)	
0-1 semana de edad	50 mg/kg/dosis cada 12 horas intravenosa
1-4 semanas de edad	50 mg/kg/dosis cada 8 horas intravenosa

No es necesario corregir la dosis si es prematuro o nacido a término. Lactantes y niños (1 mes a 12 años). No es necesario diferenciar entre los niños prematuros y de edad gestacional normal.

Bebes y niños (1 mesa12 años): Para pesos menores de 50 kg la dosis recomendada al día es de 50 a 180 mg/kg intramuscular o intravenosa dividida en 4 a 6 dosis iguales. Las dosis más altas se deben usar para las patologías más severas incluyendo la meningitis. Para pesos de 50 kg o más se usa la dosis de adulto teniendo en cuenta que el máximo no debe exceder los 12 gr al día.

Uso geriátrico: Este medicamento tiene un metabolismo predominantemente renal y el riesgo de reacciones toxicas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con alteración de la función renal. Debido a que en los ancianos es más frecuente encontrar disminuciones de la función renal la dosificación debe ser cuidadosamente escogida y puede ser de utilidad monitorizar la función renal.

NOTA: Al igual que con cualquier antibioticoterapia en general la administración de cefotaxima se debe continuar al menos 48 a 72 horas después de que el paciente mejora o después de que la evidencia de erradicación bacteriana se obtiene. Un mínimo de 10 días de tratamiento es recomendado para infecciones causadas por estreptococo betahemolítico del grupo A para prevenir el riesgo de fiebre reumática o glomerulonefritis. Es necesario realizar valoraciones bacteriológicas y clínicas durante la terapia en infecciones urinarias crónicas y puede requerirse por varios meses después de que el tratamiento se ha completado; las infecciones persistentes pueden requerir tratamiento por varias semanas y jamás deben ser usadas dosis más pequeñas que aquellas indicadas.
Vía de Administración: Intravenosa o Intramuscular.
Reconstitución: El contenido del frasco vial puede reconstituirse con agua para inyección, agitar hasta obtener una solución traslucida libre de partículas. Para perfusión, diluir con agua estéril para inyección y posteriormente llevar a una solución de Cloruro de sodio 0,9% o Dextrosa 5%.

11. **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:** Cefotaxima está contraindicada en pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad a la cefotaxima sódica o a las cefalosporinas. **Precauciones:** Antes de iniciar la terapia con cefotaxima se debe hacer un cuidadoso interrogatorio para determinar si el paciente ha tenido reacciones de hipersensibilidad previas a la cefotaxima sódica o a las cefalosporinas, penicilinas u otros medicamentos. Este producto debe ser administrado con precaución en pacientes con reacciones tipo I de hipersensibilidad a la penicilina. Los antibióticos deben ser administrados con precaución en pacientes

que hayan demostrado alguna forma de alergia, particularmente a los medicamentos. Si ocurre una reacción alérgica a la cefotaxima se debe suspender el tratamiento y es posible que se requiera en casos serios la administración de epinefrina y otras medidas de emergencia.
Durante la vigilancia post comercialización se observe la aparición de arritmia potencialmente mortal, reportada en pacientes que recibieron un bolo rápido de cefotaxima (en menos de 60 segundos) a través de un catéter venoso central. Por ello la cefotaxima debe ser administrada de forma adecuada.
Se ha reportado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) igual que con casi todos los agentes antibacterianos y puede tener un rango de presentación desde leve hasta casi una colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon llevando a una sobrepoblación de *Clostridium difficile*. El *Clostridium difficile* produce toxinas tipo A y B que contribuyen al desarrollo de la diarrea asociada. Las supertoxinas producidas por el *Clostridium difficile* aumentan la morbimortalidad y estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antibiótica y requerir colectomía. CDAD debe ser sospechada en todos los pacientes que presenten diarrea posterior al uso de antibióticos en su terapia. Se debe elaborar una cuidadosa historia clínica pues se ha reportado que puede ocurrir hasta dos meses después de la administración antibiótica Si se confirma o sospecha CDAD cualquier antibiótico que se esté usando no dirigido al *Clostridium* puede requerir ser suspendido. Se debe hacer un manejo adecuado de fluidos y electrolitos, suplencia proteica y tratamiento dirigido al *Clostridium*, además de una valoración por cirugía en la medida que la clínica lo indique.
La prescripción no indicada de cefotaxima no provee al paciente ningún beneficio y aumenta de riesgo de desarrollo de bacterias multirresistentes. La Cefotaxima debe ser formulada con especial cuidado en pacientes con antecedente de patología gastrointestinal principalmente colitis. En pacientes con insuficiencia renal se debe reducir la dosis diaria debido a que se pueden encontrar concentraciones persistentes y duraderas de la cefotaxima en suero, habiendo dado dosis terapéuticas adecuadas. Las dosis de mantenimiento se deben determinar de acuerdo al compromiso renal, el microorganismo a tratar y la severidad de la infección. Aunque no hay evidencia clínica que soporte la necesidad de cambiar la dosificación de la cefotaxima sódica en pacientes con insuficiencia renal severa se sugiere que hasta que se obtengan datos más actualizados la dosis de cefotaxima sódica debe ser la mitad en pacientes con depuraciones de creatinina menores de 20 ml/ min /1.73m2.Cuando solo se tiene valores de creatinina e suero la siguientes formula debe ser utilizada para convertir el valor en depuración de creatinina. La creatinina debe ser representativa del estado de la función renal.
Peso (Kg) x (140-edad) Hombres:
72 x creatinina sérica
Mujeres: 0,85 por el valor superior

Como con otros antibióticos, el uso prolongado de cefotaxima puede resultar en el crecimiento de microorganismos no susceptibles. Las evaluaciones repetidas de la

condición del paciente son esenciales. Si una superinfección ocurre durante la terapia se deben tomar las medidas de tratamiento adecuadas. Se pueden presentar leucopenia, neutropenia, granulocitopenia y más raramente falla de la medula ósea, pancitopenia o agranulocitosis. Para ciclos de tratamiento que duren más de 10 días, se deben monitorear y se debe estudiar la suspensión del tratamiento en caso de resultados anormales. La cefotaxima al igual que otros medicamentos antimicrobianos, puede producir irritación local a los tejidos. En la mayoría de los casos, la extravasación perivascular de la mezcla responde bien al cambio de sitio de inyección. En raras ocasiones una extravasación extensa de cefotaxima puede resultar dañando tejidos y requiriendo tratamiento quirúrgico. Para disminuir al máximo esta posibilidad se debe monitorizar el sitio de infusión y cambiarlo cuando sea apropiado.

12. **ALMACENAMIENTO:** Conservar el producto sin reconstituir a temperatura ambiente a no más de 30°C en su material de envase y empaque original. Una vez reconstituido el producto conservar según la siguiente información:

MEDIO DE RECONSTITUCIÓN	TEMPERATURA	TIEMPO DE CONSERVACIÓN
Agua estéril para inyección 10 mL (IV) ó 3 mL (IM)	Ambiente (a no más de 30°C) protegido de la luz y el calor	12 horas
	Refrigeración (2 a 8°C)	5 días

SOLUCIONES RECONSTITUIDAS POR PERFUSIÓN				
	Solución Dilución	**Volumen final**	**TEMPERATURA**	**TIEMPO DE CONSERVACIÓN**
Solución reconstituida en agua estéril para inyección 10 mL (IV)	Cloruro de Sodio 0,9%	1.000 mL	Ambiente (a no más de 30°C) protegido de la luz y el calor	24 horas
			Refrigeración (2 a 8°C)	5 días
	Dextrosa en agua destilada al 5%	1.000 mL	Ambiente (a no más de 30°C) protegido de la luz y el calor	24 horas
			Refrigeración (2 a 8°C)	5 días

Después de estos periodos y bajo estas condiciones, si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante. Hecha la mezcla no se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No congelar.

Manténgase fuera del alcance de los niños. Venta bajo formula médica.

13. PRESENTACIONES:
Frasco vial x 1 g.
Caja x 10 viales de 1 g.
Bandeja x 50 viales 1 g

14. LICENCIA DE VENTA: Reg. San. Invima No.: 2021M-0020201
15. VIDA UTIL: Dos años a partir de fecha de fabricación.
16. FECHA DE REVISIÓN DE TEXTO: 2021-06-16
17. CONTROL DE CAMBIOS

FECHA	EDICIÓN	MOTIVO CAMBIO	RESPONSABLE Y CARGO
2021-06-16	1	Creación documento según registro y artes.	Juliana Patiño Analista de Investigación y Desarrollo

FICHA TECNICA DE PRODUCTO

ZINFORO 600 mg - Caja por 10 viales de vidrio transparente tipo I, tapón de caucho y tapa flip off

INFORMACIÓN GENERAL

Número de Registro:	INVIMA 2023M-0014303-R2	**Concentración:**	600 mg
Activo:	Ceftarolina fosamilo	**Condiciones Venta:**	Venta bajo fórmula médica
Fecha Vencimiento RS:	5/10/2028	**Clasificacion:**	Farmaceutico
Composición:	ACS DOBFAR S.P.A. Anexo al expediente: Radicado 20231035009 del 17-feb-23		
Importador:	Pfizer S.A.S. - Bogotá, Colombia		
Titular:	Pfizer S.A.S.		
Fabricante:	ACS Dobfar SPA - Tribiano, Italia		
Acondicionador:	Operaciones Nacionales de Mercadeo Ltda. / Open Market Ltda. - Bogotá, Colombia		
Forma Farmaceutica:	Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable	**Via de Administración:**	Intravenosa
Material Envase:	Vial de vidrio transparente tipo I, tapón de caucho y tapa flip off	**Vida Util:**	36 meses
		Codigo ATC:	J01DI02
Código CUM:	020039626 - 1		
Condiciones Almacenamiento:	Almacenar a temperatura por debajo de 30ºC. Conservar en el empaque original, protegido de la luz directa.		

FICHA TECNICA DE PRODUCTO

Caja por 10 viales de vidrio transparente tipo I, tapón de caucho y tapa flip off

DETALLES DE LA PRESENTACIÓN:

Empaque Unitario

Largo (mm):	30.0
Alto (mm):	63.0
Ancho (mm):	30.0
Peso (gramos):	31.0
Codigo de Barras EAN 13:	7709990202915

Sub - Empaque

Largo (mm):	167.0
Alto (mm):	70.0
Ancho (mm):	68.0
Peso (gramos):	361.4

Corrugado

Largo (mm):	285.0
Alto (mm):	348.0
Ancho (mm):	215.0
Peso (gramos):	8673.0

Codigo de Barras EAN 14:

Otros:

Codigo Pfizer: F000033840



Vitalis	**Información Para Prescribir** **Ceftazidima 1 g**	CEF

Ítem	Descripción
Nombre del medicamento	Ceftazidima 1 g
Composición	Cada frasco ampolla contiene Ceftazidima pentahidrato estéril, equivalente a Ceftazidima base 1 g.
Forma farmacéutica	Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable.
Clasificación terapéutica	Grupo farmacoterapéutico: otros antibacterianos betalactámicos, cefalosporinas de tercera generación Código ATC: J01DA11
Vía de administración	I.M. / I.V.
Datos Clínicos	
Indicaciones[1]	Tratamiento de infecciones ocasionadas por microorganismos sensibles. Puede utilizarse como mono fármaco de primera elección antes de que los resultados de las pruebas de sensibilidad estén disponibles. Puede utilizarse en combinación con algún aminoglucósido o con la mayoría de los antibióticos betalactámicos. Puede utilizarse con un antibiótico contra microorganismos anaerobios, cuando se sospeche la presencia de cepas de *Bacteroides fragilis.* La susceptibilidad a Ceftazidima variará geográficamente y con el tiempo y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles. Las indicaciones incluyen: • Infecciones severas, por ejemplo: septicemia, bacteriemia, peritonitis, meningitis. Infecciones en pacientes inmunodeficientes. Infecciones en pacientes en cuidado intensivo, por ejemplo, quemaduras infectadas. • Infecciones respiratorias, incluyendo infecciones pulmonares en casos de fibrosis quística Infecciones en oídos, nariz y garganta. • Infecciones urinarias Infecciones cutáneas y de las partes blandas. • Infecciones gastrointestinales, biliares y abdominales • Infecciones en huesos y articulaciones • Infecciones asociadas con hemodiálisis, diálisis peritoneal y con diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) • Profilaxis: cirugía prostática (resección transuretral).
Dosis y Posología[2]	Tabla 1. Adultos y niños ≥ 40 kg

Administración intermitente	
Infección	**Dosis para administrar**
Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística	100 a 150 mg/kg/día cada 8 h, máximo 9 g al día[1]
Neutropenia febril	2 g cada 8 h
Neumonía nosocomial	
Meningitis bacteriana	
Bacteriemia*	
Infecciones de los huesos y de las articulaciones	1 - 2 g cada 8 h
Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas	
Infecciones intraabdominales complicadas	
Peritonitis asociada a diálisis en pacientes con DPCA	

Infecciones del tracto urinario complicadas	1 - 2 g cada 8 h o 12 h
Profilaxis perioperatoria para resección transuretral de próstata (RTUP)	1 g en la inducción a la anestesia, y una segunda dosis al retirar el catéter
Otitis media supurativa crónica	1 - 2 g cada 8 h
Otitis externa maligna	

[1]En adultos con función renal normal se han usado 9 g/día sin reacciones adversas.
*Cuando se asocia con, o se sospecha que está asociada con, cualquiera de las infecciones enumeradas en la sección indicaciones.

Tabla 2. Niños < 40 kg

Lactantes >2 meses y niños <40 kg	**Infección**	**Dosis normal**
Administración intermitente		
	Infecciones del tracto urinario complicadas	100 - 150 mg/kg/día divididos en tres dosis, máximo 6 g/día
	Otitis media supurativa crónica	
	Otitis externa maligna	
	Niños neutropénicos	150 mg/kg/día divididos en tres dosis, máximo 6 g/día
	Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística	
	Meningitis bacteriana	
	Bacteriemia*	
	Infecciones de los huesos y de las articulaciones	100 - 150 mg/kg/día divididos en tres dosis, máximo 6 g/día
	Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas	
	Infecciones intraabdominales complicadas	
	Peritonitis asociada a diálisis en pacientes con DPCA	
Neonatos y lactantes ≤2 meses	**Infección**	**Dosis normal**
Administración intermitente		
	Mayoría de infecciones	25 - 60 mg/kg/día divididos en dos dosis[1]

[1]En neonatos y lactantes ≤ de 2 meses, la semivida sérica de Ceftazidima puede ser de tres a cuatro veces la de adultos.
*Cuando se asocia con, o se sospecha que está asociada con, cualquiera de las infecciones enumeradas en la sección dosis y posología

Pacientes de edad avanzada
A la vista de la reducción del aclaramiento de Ceftazidima en relación con la edad, en pacientes de edad avanzada, la dosis diaria normalmente no debe exceder de 3 g en los mayores de 80 años.

Insuficiencia hepática
Los datos disponibles no indican la necesidad de ajustar la dosis en caso de una alteración de la función hepática leve o moderada. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (véase también la sección propiedades farmacocinéticas). Se recomienda una estrecha monitorización clínica de seguridad y eficacia.

Insuficiencia renal
Ceftazidima se excreta inalterada por vía renal. Por tanto, se debe reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Se debe administrar una dosis de carga inicial de 1 g. Las dosis de mantenimiento se deben basar en el aclaramiento de creatinina:

Tabla 3. Dosis de mantenimiento recomendadas de Ceftazidima en insuficiencia renal – perfusión intermitente

Adultos y niños ≥ 40 kg

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Creatinina sérica aprox. µmol/l(mg/dl)	Dosis unitaria recomendada	Frecuencia de dosis (horas)
50 - 31	150 - 200 (1,7 - 2,3)	1	12
30 - 16	200 - 350 (2,3 - 4,0)	1	24
15 - 6	350 - 500 (4,0 - 5,6)	0,5	24
<5	>500 (>5,6)	0,5	48

En pacientes con infecciones graves la dosis unitaria se debe aumentar un 50% o aumentar la frecuencia de dosis.

En niños el aclaramiento de creatinina se debe ajustar por área de superficie corporal o por masa corporal magra.

Tabla 4. Dosis de mantenimiento recomendadas de Ceftazidima en insuficiencia renal – perfusión intermitente

Niños < 40 kg

Aclaramiento de creatinina (ml/min)**	Creatinina sérica aprox.* µmol/l(mg/dl)	Dosis individual recomendada mg/kg peso corporal	Frecuencia de dosis (horas)
50 - 31	150 - 200 (1,7 - 2,3)	25	12
30 - 16	200 - 350 (2,3 - 4,0)	25	24
15 - 6	350 - 500 (4,0 - 5,6)	12,5	24
<5	>500 (>5,6)	12,5	48

* Los valores de creatinina sérica son valores orientativos que pueden no indicar exactamente el mismo grado de reducción para todos los pacientes con la función renal alterada.
** Estimada en base a la superficie corporal, o medida.

Se recomienda una estrecha monitorización clínica de seguridad y eficacia.

Tabla 5. Dosis de mantenimiento recomendadas de Ceftazidima en insuficiencia renal – perfusión continua

Adultos y niños ≥ 40 kg

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Creatinina sérica aprox. µmol/l (mg/dl)	Frecuencia de dosis (horas)
50 - 31	150 – 200 (1,7 - 2,3)	Dosis de carga de 2 g seguida de 1 g - 3 g /24 horas
30 - 16	200 – 350 (2,3 - 4,0)	Dosis de carga de 2 g seguida de 1 g/24 horas
≤15	>350 (>4,0)	No evaluada

Se recomienda precaución en la selección de la dosis. Se recomienda una estrecha monitorización clínica de seguridad y eficacia.

Niños < 40 kg
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ceftazidima administrada en perfusión continua en niños de menos de 40 kg con insuficiencia renal. Se recomienda una estrecha monitorización clínica de seguridad y eficacia.

Si se utiliza la perfusión continua en niños con insuficiencia renal, el aclaramiento de creatinina debe ajustarse al área de superficie corporal o a la masa corporal magra.

Hemodiálisis
La semivida sérica durante la hemodiálisis tiene un rango de 3 a 5 h. Tras cada periodo de hemodiálisis, la dosis de mantenimiento de Ceftazidima recomendada en las tablas 5 y 6 debe repetirse.

Diálisis peritoneal
Ceftazidima se puede usar en diálisis peritoneal y diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA).
Además del uso intravenoso, Ceftazidima se puede incorporar al fluido de diálisis (normalmente de 125 mg a 250 mg por cada 2 litros de solución de diálisis).
Para pacientes con fallo renal con hemodiálisis arterio-venosa continua o hemofiltración de alto flujo en unidades de cuidados intensivos: 1 g diario como dosis única o en dosis divididas.
Para hemofiltración de bajo flujo, seguir la recomendación de dosis para insuficiencia renal.
Para pacientes con hemofiltración veno-venosa y hemodiálisis veno-venosa, seguir las recomendaciones de dosis de las tablas 5 y 6.

Tabla 6. Guías de dosis para hemofiltración veno-venosa continua

Función renal residual (aclaramiento de creatinina ml/min)	**Dosis de mantenimiento (mg) para una tasa de ultrafiltración de (ml/min)[1]**			
	5	**16,7**	**33,3**	**50**
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750
15	250	500	500	750
20	500	500	500	750
[1]Dosis de mantenimiento a administrar cada 12 h.				

Tabla 7. Guías de dosis para hemodiálisis veno-venosa continua

Función renal residual (aclaramiento de creatinina en ml/min)	**Dosis de mantenimiento (mg) para un dializado en una tasa de flujo de[1]:**					
	1,0 litros/h			**2,0 litros/h**		
	Tasa de ultrafiltración (litros/h)			**Tasa de ultrafiltración (litros/h)**		
	0,5	**1,0**	**2,0**	**0,5**	**1,0**	**2,0**
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000
[1]Dosis de mantenimiento a administrar cada 12 h.						

Forma de administración
Ceftazidima se debe administrar por inyección intravenosa o intramuscular profunda. Los lugares recomendados para la inyección intramuscular son el cuadrante externo superior del glúteo mayor o la parte lateral de muslo. Las soluciones de Ceftazidima se pueden administrar directamente en una vena.

	La vía de administración estándar recomendada es la inyección intravenosa intermitente. La administración intramuscular sólo se debe considerar cuando no sea posible la vía intravenosa o sea menos apropiada para el paciente. La dosis depende de la gravedad, sensibilidad, lugar, tipo de infección, de la edad y función renal del paciente. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección modo de preparación.
Contraindicaciones [1]	• Pacientes con hipersensibilidad conocida a las cefalosporinas. • Hipersensibilidad a la Ceftazidima pentahidratada o a cualquiera de los excipientes de la inyección.
Advertencias y precauciones[1]	Antes de iniciar el tratamiento, es necesario establecer si el paciente tiene antecedentes de hipersensibilidad a la Ceftazidima, cefalosporinas, penicilinas u otros fármacos. Se requiere un cuidado especial en aquellos pacientes que han experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas u otros betalactámicos. Si se produce una reacción alérgica a Ceftazidima, se deberá suspender la administración del fármaco. Los pacientes que experimenten reacciones graves de hipersensibilidad podrían requerir epinefrina (adrenalina), hidrocortisona, anti-histaminicos u otras medidas de emergencia. El tratamiento concurrente con dosis altas de cefalosporinas y fármacos nefrotóxicos, como aminoglucósidos o diuréticos potentes (por ejemplo, furosemida), podría afectar la función renal de manera adversa. La experiencia clínica ha demostrado que esto no parece ser un problema relacionado con Ceftazidima administrada dentro de los niveles de dosificación recomendados. No hay indicios de que Ceftazidima afecte adversamente la función renal cuando se administra a dosis terapéuticas normales. La Ceftazidima se elimina a través de los riñones, por lo cual se deberá reducir la dosificación de acuerdo con el grado de insuficiencia renal. De manera ocasional, se han comunicado secuelas neurológicas en pacientes con insuficiencia renal que no han experimentado reducción alguna en su dosificación. Al igual que con otros antibióticos de amplio espectro, su uso durante periodos prolongados podría ocasionar la proliferación de microorganismos no sensibles (por ejemplo, *Candida,* enterococos), lo cual podría requerir la interrupción del tratamiento o la instauración de medidas adecuadas. Es esencial evaluar periódicamente el estado del paciente. Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos y puede variar su gravedad desde leve hasta poner en riesgo la vida. Por lo tanto, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea durante o después del uso de antibióticos. Si se presenta diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y practicarle otros estudios al paciente. Al igual que con otras cefalosporinas y penicilinas de amplio espectro, es posible que algunas cepas inicialmente sensibles de las especies *Enterobacter* y *Serratia* desarrollen resistencia durante la terapia con Ceftazidima. Cuando sea clínicamente adecuado, se deberá contemplar la realización de pruebas periódicas de sensibilidad durante el tratamiento de esas infecciones. **Precauciones sobre excipientes[3]:** **Este medicamento contiene sodio. Debe tenerse en cuenta en pacientes en los pacientes con una dieta baja en sodio.**
Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción[2]	Sólo se han llevado a cabo estudios de interacción con probenecid y furosemida. El uso concomitante de altas dosis con medicamentos nefrotóxicos puede perjudicar la función renal. Cloranfenicol es antagonista *in vitro* de Ceftazidima y otras cefalosporinas. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho, pero si se propone la administración de Ceftazidima con cloranfenicol, se debe tener en cuenta la posibilidad de antagonismo.

<table>
<tr><td>Fertilidad, embarazo y lactancia[2]</td><td>Embarazo
Hay datos limitados sobre el uso de Ceftazidima en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han demostrado efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección datos preclínicos sobre seguridad).
Ceftazidima sólo debe emplearse en mujeres embarazadas cuando el beneficio supere el riesgo.
Lactancia
Ceftazidima se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades, pero a dosis terapéuticas de Ceftazidima no se prevén efectos en el lactante. Ceftazidima se puede usar durante la lactancia.
Fertilidad
No hay datos disponibles.</td></tr>
<tr><td>Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria[2]</td><td>No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se pueden producir efectos adversos (por ejemplo, mareos) que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección reacciones adversas).</td></tr>
<tr><td>Reacciones adversas[2]</td><td>Las reacciones adversas más frecuentes son la eosinofilia, trombocitosis, flebitis o tromboflebitis con la administración intravenosa, diarrea, aumento transitorio de las enzimas hepáticas, erupción maculopapular o urticaria, dolor y / o inflamación después de la inyección intramuscular y Test de Coombs positivo.

Para determinar la frecuencia de las reacciones adversas frecuentes y poco frecuentes se han utilizado datos de ensayos clínicos patrocinados y no patrocinados. Las frecuencias asignadas a todas las demás reacciones adversas se determinaron principalmente utilizando datos post-comercialización y refiriéndose más a una tasa de notificación que a una frecuencia real. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Para clasificar la frecuencia se ha utilizado la siguiente convención:
• Muy frecuentes: (≥1/10)
• Frecuentes: (≥1/100 a <1/10)
• Poco frecuentes: (≥1/1.000 a <1/100)
• Raras: (≥1/10.000 a <1/1.000)
• Muy raras: (< 1/10.000)
• Frecuencia no conocida: (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

<table>
<tr><th>Clasificación órgano-sistema</th><th>Frecuentes</th><th>Poco frecuentes</th><th>Muy raras</th><th>Frecuencia no conocida</th></tr>
<tr><td>Infecciones e infestaciones</td><td></td><td>Candidiasis (incluyendo vaginitis y candidiasis oral)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</td><td>Eosinofilia, trombocitosis</td><td>Leucopenia, neutropenia y trombocitopenia</td><td></td><td>Linfocitosis
Anemia hemolítica
Agranulocitosis</td></tr>
<tr><td>Trastornos del sistema inmunológico</td><td></td><td></td><td></td><td>Anafilaxis (incluyendo broncoespasmo y/o hipotensión)</td></tr>
<tr><td>Trastornos del sistema nervioso</td><td></td><td>Cefalea, mareos</td><td></td><td>Secuelas neurológicas[1]
Parestesia</td></tr>
<tr><td>Trastornos vasculares</td><td>Flebitis o tromboflebitis con administración intravenosa</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Colitis y diarrea asociada a antibióticos[2] Dolor abdominal Náuseas Vómitos		Mal sabor de boca
	Trastornos hepatobiliares	Elevaciones transitorias en una o más enzimas hepáticas[3]			Ictericia
	Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Urticaria o erupción maculopapular	Prurito		Necrolisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Angioedema Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome DRESS)[5]
	Trastornos renales y urinarios		Elevaciones transitorias de la urea en sangre, nitrógeno ureico sanguíneo y/o creatinina sérica	Nefritis intersticial Fallo renal agudo	
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Dolor y/o inflamación tras la inyección intramuscular	Fiebre		
	Exploraciones complementarias	Test de Coombs positivo[4]			

[1]Se han notificado casos de secuelas neurológicas, incluyendo temblor, mioclonías, convulsiones, encefalopatía y coma en pacientes con insuficiencia renal en los que la dosis de Ceftazidima no se ha reducido de forma adecuada.
[2]La diarrea y la colitis pueden estar asociadas a *Clostridium difficile* y puede presentarse como colitis pseudomembranosa.
[3]ALT (SGPT), AST (SOGT), LHD, GGT, fosfatasa alcalina.
[4]Se desarrolla un test de Coombs positivo en un 5% de los pacientes y puede interferir con las pruebas de compatibilidad sanguínea.
[5]Se han notificado casos raros en los que se ha asociado síndrome de DRESS con Ceftazidima.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enferme incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este inserto. También pue comunicarlos directamente a la cuenta de correo del **CEF – Centro de Excelencia Farmacovigilancia: cef@vitalis.com.co**

Sobredosis$_2$	La sobredosis puede producir secuelas neurológicas, incluyendo encefalopatía, convulsiones y coma. Los síntomas de sobredosis pueden aparecer si no se reduce adecuadamente la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones dosis y posología y advertencias y precauciones). Los niveles séricos de Ceftazidima se pueden reducir por hemodiálisis o diálisis peritoneal.
Propiedades Farmacológicas	
Propiedades Farmacodinámicas$_2$	**Mecanismo de acción** Ceftazidima inhibe la síntesis de la pared celular por unión a las proteínas de unión a las penicilinas (PBPs). Esto provoca una interrupción de la biosíntesis de la pared celular (peptidoglicano), lo que conduce a lisis y muerte de la célula bacteriana.

Efectos farmacodinámicos
Para las cefalosporinas, se ha demostrado que el índice farmacocinético-farmacodinámico más importante correlacionado con la eficacia *in vivo* es el porcentaje del intervalo de dosis en el que la concentración libre permanece por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de Ceftazidima para las especies diana individuales (es decir %T> CMI).

Mecanismo de resistencia
La resistencia bacteriana a Ceftazidima se puede deber a uno o más de los siguientes mecanismos:

- Hidrólisis por beta-lactamasas. Ceftazidima se puede hidrolizar de manera eficiente por beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs), incluyendo la familia SHV de BLEEs, y enzimas AmpC que se pueden inducir o reprimir de forma estable en determinadas especies bacterianas aerobias Gramnegativas.
- Afinidad reducida de las proteínas de unión a las penicilinas por la Ceftazidima.
- Impermeabilidad de la membrana externa, lo que restringe el acceso de Ceftazidima a las proteínas de unión a las penicilinas en microorganismos Gramnegativos.
- Bombas de expulsión bacteriana.

Sensibilidad microbiológica
La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies, es aconsejable consultar la información regional sobre resistencias, especialmente cuando se van a tratar infecciones graves. Se debe buscar consejo de un experto cuando la prevalencia local de la resistencia es tal que la utilidad de Ceftazidima en al menos algunos tipos de infecciones es cuestionable.

Especies frecuentemente sensibles
Microorganismos aerobios Grampositivos:
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pyogenes
Microorganismos aerobios Gramnegativos:
Citrobacter koseri
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis
Proteus spp. (otros)
Providencia spp.
Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema
Microorganismos aerobios Gramnegativos:
Acinetobacter baumannii[1]*
Burkholderia cepacia
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Klebsiella spp. (otros)
Morganella morganii
Serratia spp.
Pseudomonas aeruginosa

	Microorganismos aerobios Grampositivos: *Staphylococcus aureus*[1] *Streptococcus pneumoniae*[2] *Streptococcus* grupo *viridans.*
	Microorganismos anaerobios Grampositivos: *Clostridium perfringens* *Peptococcus* spp. *Peptostreptococcus* spp
	Microorganismos anaerobios Gramnegativos: *Fusobacterium* spp.
	Microorganismos intrínsecamente resistentes
	Microorganismos aerobios Grampositivos: Enterococos incluyendo *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* *Listeria* spp.
	Microorganismos anaerobios Grampositivos: *Clostridium difficile*
	Microorganismos anaerobios Gramnegativos *Bacteroides* spp. (muchas cepas de *Bacteroides fragilis* son resistentes).
	Otros: *Chlamydia* spp. *Mycoplasma* spp. *Legionella* spp.
	[1]*S. aureus* que sean sensibles a meticilina se consideraran con adecuada sensibilidad inherente a Ceftazidima. Todos los S. *aureus* resistentes a meticilina son resistentes a Ceftazidima. [2]*S. pneumoniae* que demuestran tener sensibilidad intermedia o que son resistentes a penicilina se puede esperar que muestren al menos sensibilidad reducida a Ceftazidima. *Se han observado altas tasas de resistencia en una o más área/países/regiones en la UE.
Propiedades farmacocinéticas[2]	**Absorción** Tras la administración intramuscular de 500 mg y 1 g de Ceftazidima, se alcanzan rápidamente niveles plasmáticos máximos de 18 y 37 mg/l, respectivamente. Cinco minutos después de la inyección por bolo intravenoso de 500 mg, 1 g o 2 g, los niveles plasmáticos son 46, 87 y 170 mg/l, respectivamente. La cinética de Ceftazidima es lineal en el rango de dosis de 0,5 a 2 g tras la administración intravenosa o intramuscular. **Distribución** La unión de Ceftazidima a proteínas séricas es baja, en torno a un 10%. Se pueden alcanzar concentraciones por encima de la CMI para patógenos comunes en tejidos como hueso, corazón, bilis, humor acuoso, fluido sinoviales, pleural y peritoneal. Ceftazidima atraviesa la barrera placentaria con facilidad y se excreta en la leche materna. La penetración a través de la barrera hematoencefálica intacta es pobre, lo que da unos bajos niveles de Ceftazidima en el líquido cefalorraquídeo en ausencia de inflamación. Sin embargo, se obtienen concentraciones de 4 a 20 mg/l o más en el líquido cefalorraquídeo cuando las meninges están inflamadas. **Metabolismo o Biotransformación** Ceftazidima no se metaboliza. **Eliminación** Tras la administración parenteral los niveles plasmáticos decrecen con una semi-vida de unas 2 h. Ceftazidima se excreta inalterada en la orina por filtración glomerular;

	aproximadamente un 80-90% de la dosis se recupera en orina en 24 h. Menos de un 1% se excreta a través de la bilis. **<u>Poblaciones de pacientes especiales</u>** ***Insuficiencia renal*** La eliminación de Ceftazidima disminuye en pacientes con insuficiencia renal y se debe reducir la dosis (ver sección dosis y posología). ***Insuficiencia hepática*** La presencia de disfunción hepática leve a moderada no tuvo efecto en la farmacocinética de la Ceftazidima en individuos a los que se administraron 2 g vía intravenosa cada 8 horas durante 5 días, siempre que la función renal no estuviese afectada (ver sección dosis y posología). ***Pacientes de edad avanzada*** El aclaramiento reducido observado en pacientes de edad avanzada fue debido principalmente a la disminución relacionada con la edad en el aclaramiento renal de Ceftazidima. La semi-vida de eliminación osciló entre de 3,5 a 4 horas tras una dosis única o dosis de 2 g, dos veces al día durante 7 días en inyecciones por vía IV en pacientes de 80 años o más. ***Población pediátrica*** La semivida de Ceftazidima se prolonga en recién nacidos prematuros y a término de 4,5 a 7,5 horas tras dosis de 25 a 30 mg/kg. Sin embargo, a la edad de 2 meses la semivida está dentro del rango de adultos.
Datos preclínicos de seguridad$_2$	Los datos de estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Ceftazidima.
Datos Farmacéuticos	
Lista de excipientes	Ninguno
Incompatibilidades$_2$	Ceftazidima y los antibióticos aminoglucósidos no se deben mezclar en la misma jeringa. Se ha observado precipitación al añadir vancomicina a Ceftazidima en disolución. Por ello, se recomienda limpiar los sistemas de los equipos de administración y las conducciones intravenosas entre la administración de estos dos agentes.
Periodo de validez	36 meses
Precauciones especiales de conservación	Consérvese a temperatura inferior a 30°C. Protéjase del calor y la luz
Naturaleza y contenido del envase	Frasco ampolla de vidrio tipo I incoloro, con tapón y agrafe.
Modo de uso	**Reconstitución: I.M.** adicionar 3 mL de agua estéril para inyección. **I.V.** adicionar 10 mL de agua estéril para inyección, Cloruro de Sodio al 0.9% o Dextrosa al 5%. La solución reconstituida es estable durante 12 horas a temperatura inferior a 30°C y 7 días en refrigeración entre 2°C-8°C. **Dilución:** la solución reconstituida puede diluirse en 100 mL de Cloruro de Sodio al 0,9% o Dextrosa al 5%, esta solución es estable durante 12 horas a temperatura inferior a 30°C y 3 días en refrigeración entre 2°C-8°C.

Fecha de revisión de la monografía	**15.07.2020**
Referencias Bibliográficas	1. Comisión Revisora. Sala Especializada de medicamentos y productos Biológicos. Acta No. 27. Numeral 3.3.3. Sesión Ordinaria Presencial.01, 02 y 03 de diciembre de 2014. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/1266657/Acta+No.+27+de+2014+SEMPB.pdf/167c6ba7-a994-25b6-f43b-9614f3da4be0?t=1561673515830 2. Ficha Técnica. Ceftazidima Kabi 1 g Polvo para solución inyectable EFG. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Fichas técnicas del centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71574/FT_71574.html#1-nombre-del-medicamento 3. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_en.pdf

Histórico control de cambios Vitalis S.A.C.I.

Fecha	Versión	Tipo de Cambio	Responsable	Descripción
10.11.2020	1	Aprobación	**Luz Adriana Aristizabal, M.D**	Aprobación
29.07.2020	1	Creación	**Katalina Rodríguez**	Elaboración de IPP de acuerdo con acta 27/2014

FFT-003-V03

FICHA FARMACOTERAPÉUTICA

CEFTRIDELT® VIAL x 1 g

Ceftriaxona



Laboratorios Delta®

Protegemos el presente y el futuro

CEFTRIDELT® VIAL x 1 g (**Ceftriaxona**)

1. DATOS GENERALES DEL PRODUCTO

Marca registrada®	CEFTRIDELT®
Principio activo	**Ceftriaxona 1 g**
Forma farmacéutica	Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable
Presentación/concentración	Caja con 10 viales. Vial x 1g.
Dimensiones	Ancho 123 mm alto 58 mm y largo 58 peso 195g
Registro sanitario/fecha vencimiento	INVIMA 2022M-0012048-R2 / 2027/08/17
Código CUM (Código Único de Medicamento)	20028604-2
Código de barras	6900191011042
Medicamento incluido en el PBS (Plan de beneficios en Salud)	SI
Código MIPRES	N/A
Fabricante/país	REYOUNG PHARMACEUTICAL Co. LTD. / CHINA
Titular registro sanitario	LABORATORIOS DELTA S.A.S.
Proveedor/contacto	LABORATORIOS DELTA S.A.S. / (4) 3344033 Zona Franca - Rionegro bodega 150

2. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Origen del medicamento:	Síntesis química
Período de validez	3 años
Condiciones de almacenamiento	Temperatura inferior a 30° C y humedad relativa inferior al 70%
Naturaleza y contenido del envase	Vial de vidrio tipo I, tapón de bromobutilo gris y sello flip off

3. USOS CLÍNICOS

Clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) subgrupo farmacológico	J01DD54 Otros antibacterianos betalactámicos
Indicaciones aprobadas por invima	Ceftriaxona está indicada para el tratamiento de infecciones graves producidas por gérmenes sensibles, localizada en el tracto respiratorio, genitourinario, gastrointestinal, piel y tejidos blandos, sistema nervioso central, huesos y articulaciones, intraabdominales (gastrointestinales y biliares), septicemia y profilaxis quirúrgica.

Dosificación posología en adultos, población pediátrica, pacientes de edad avanzada Insuficiencia renal y/o hepática

Perfil del paciente o indicaciones especiales	Dosificación por día	
	Habitual	Máxima
Recién nacidos a 2 semanas	20-50 mg /kg	50 mg /kg
> 2 semanas a 12 años	20-80 mg /kg	80 mg /kg
> 12 años o > 50 kg, adultos y ancianos	1-2 g	4 g
Insuficiencia renal Depuración de creatinina:		
> 10 ml/min	1-2 g	4 g
< 10 ml/min	1-2 g	2 g
Meningitis en niños	Iniciar 100 mg/kg, y reducir según la sensibilidad del germen	4 g
Profilaxis quirúrgica	1-2 g 30-90 minutos antes de la cirugía	
Gonorrea	500 mg I.M. en 1 sola administración	

**** sólo cuando coexista insuficiencia hepática o haya duda al respecto.***

No requiere ajuste en hemodiálisis:

- Hemodiálisis-dosis (% eliminado): 1 - 2 g/24 h (<5%)
- Suplemento hemodiálisis: sin cambios
- Diálisis peritoneal (% eliminado):<5%
- No amerita ajuste dosis máxima 2 g/día

La administración intravenosa de dosis iguales o superiores a 50 mg por kg de peso corporal debe administrarse en perfusión de 30 minutos como mínimo.
En los recién nacidos, las dosis i.v. se administrarán durante 60 minutos para reducir el riesgo de encefalopatía bilirrubínica.
La duración del tratamiento depende de la indicación y de la evolución de la enfermedad.

3. USOS CLÍNICOS

Embarazo y lactancia	**Categoría B:** Se sugiere utilizar únicamente en casos necesarios, y nunca durante el primer trimestre de embarazo. Durante la lactancia utilizar con mucha precaución, ya que se alcanzan concentraciones de 3% a 4% en leche materna
Contraindicaciones y advertencias:	Hipersensibilidad: Ceftridelt ®, está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la ceftriaxona, a cualquiera de sus excipientes o a cualquier otra cefalosporina. Los pacientes que hayan tenido anteriormente reacciones de hipersensibilidad a la penicilina o a otros betalactámicos pueden tener mayor riesgo de hipersensibilidad a la ceftriaxona. Neonatos prematuros: Ceftridelt ®, está contraindicado en neonatos prematuros hasta una edad posmenstrual de 41 semanas (edad gestacional + edad cronológica). Neonatos con hiperbilirrubinemia: los neonatos con hiperbilirrubinemia no deben ser tratados con ceftriaxona. En estudios in vitro se ha evidenciado que la ceftriaxona puede desplazar a la bilirrubina de sus sitios de unión a la albúmina sérica, con el consiguiente riesgo de encefalopatía bilirrubínica en estos pacientes. Neonatos y soluciones i.v. que contienen calcio: Ceftridelt ® está contraindicado en los neonatos (=28 días) si necesitan -o se supone que necesitarán- tratamiento con soluciones i.v. que contengan calcio, incluidas las infusiones continuas para nutrición parenteral, dado el riesgo de que se produzcan precipitados de ceftriaxona cálcica. Se ha notificado un pequeño número de casos de desenlace fatal en neonatos que habían recibido ceftriaxona y líquidos con calcio, en los que se observó un material cristalino en los pulmones y los riñones al realizar la autopsia. En algunos de estos casos se utilizó la misma vía intravenosa de infusión para ceftriaxona, y los líquidos con calcio y en algunos se observó un precipitado en la vía de infusión i.v. se ha descrito al menos el fallecimiento de un neonato al que se le habían administrado ceftriaxona y líquidos con calcio en diferentes momentos y por vías intravenosas distintas; en este neonato no se observó material cristalino en la autopsia. No se han notificado casos similares en pacientes que no fueran neonatos. Lidocaína: antes de la inyección i.m. de ceftriaxona, cuando se use una solución de lidocaína como disolvente, se debe descartar que existan contraindicaciones para usar la lidocaína. Las soluciones de ceftriaxona que contengan lidocaína nunca deben administrarse por vía i.v.

3. USOS CLÍNICOS

Efectos adversos	**Efectos secundarios generales:** **Molestias digestivas (aproximadamente 2% de los casos):** Heces sueltas o diarrea, náuseas, vómito, estomatitis y glositis. **Alteraciones hematológicas (aproximadamente 2%):** Eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia. Se han descrito casos aislados de agranulocitosis (< 500/mm3), la mayoría después de 10 días de tratamiento y administración de dosis totales de 20 g o superiores.
Efectos adversos	**Reacciones cutáneas (aproximadamente 1%):** Exantema, dermatitis alérgica, prurito, urticaria, edema. Se han reportado casos aislados de reacciones adversas cutáneas severas (eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson o síndrome Lyell's/ necrólisis tóxica epidermal). **Otros efectos secundarios raros:** Cefalea y vértigo, precipitación sintomática de ceftriaxona en la vesícula biliar, aumento de las enzimas hepáticas, oliguria, aumento de la creatinina sérica, micosis en genitales, fiebre, escalofríos y reacciones anafilácticas o anafilactoides. La enterocolitis pseudomembranosa y trastornos de la coagulación han sido reportados como efectos secundarios muy raros.
Interacciones con medicamentos y alimentos	La ceftriaxona carece de un grupo N-metiltiotetrazólico que se ha asociado con una posible intolerancia al etanol y los problemas de sangrado de algunas cefalosporinas. En un estudio in vitro se han observado efectos antagónicos con la asociación de cloranfenicol y ceftriaxona. No se deben utilizar diluyentes que contengan calcio como solución de Hartmann o Ringer, para reconstituir los viales de ceftriaxona IV o para hacer dilución del vial para administración IV ya que se puede precipitar.
Interacciones con medicamentos y alimentos	La precipitación de ceftriaxona-calcio puede ocurrir si se mezcla ceftriaxona IV con soluciones con calcio en la misma línea de administración IV. No se debe administrar simultáneamente con soluciones IV que contengan calcio, incluyendo infusiones continuas que contengan calcio como la nutrición parenteral en un sitio en Y Sin embargo, en pacientes que no sean neonatos, ceftriaxona IV y las soluciones con calcio se pueden administrar de forma secuencial en la misma línea de infusión si se realiza limpieza y purga de la línea entre cada infusión con el líquido compatible.

3. USOS CLÍNICOS

Interacciones con medicamentos y alimentos	Los neonatos tienen mayor riesgo de precipitación de ceftriaxona-calcio. Basado en los reportes de la literatura, la ceftriaxona es incompatible con amsacrina, vancomicina, fluconazol y aminoglucósidos.
Servicios y/o especialidades médicas usuarias del medicamento	Servicios de hospitalización, unidades de cuidados intensivos, entre otras.

4. CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

Diluyente y volumen para ***reconstituir***	**INYECCIÓN INTRAVENOSA:** Para la inyección IV, ceftriaxona 1g se disuelve en 10 ml de agua para inyección esterilizada. La administración intravenosa debe aplicarse de 2 a 4 minutos. **INYECCIÓN INTRAMUSCULAR:** Para la inyección IM, se disuelve el contenido del frasco ampolla en 4 ml de agua estéril, procediendo a inyectar en el glúteo inmediatamente. Se recomienda no inyectar más de 1 g en el mismo sitio.
pH de solución reconstituida	Entre 6 - 7
Vehículo y volumen de solución para ***infusión***	**INFUSIÓN INTRAVENOSA:** La infusión debe administrarse al menos en 30 minutos. Para la infusión IV, 2 g de ceftriaxona se disuelven en 40 ml de las siguientes soluciones: dextrosa al 5%, cloruro de sodio y agua para inyección.

Estabilidad fisicoquímica de la solución ***reconstituida*** en uso

Estabilidad reconstituida				
Diluyente IM	**Volumen**	**Concentración**	**T= 25º C**	**T= 2 - 8º C**
Agua para inyección	10 ml	100 mg/ml	8 h	24 horas
Solución salina 0.9 %	10 ml	100 mg/ml	8 h	24 horas
Dextrosa 5%	10 ml	100 mg/ml	8 h	24 horas

4. CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

Estabilidad fisicoquímica de la solución para ***infusión*** en uso

Estabilidad Diluida				
Solución IV	**Volumen**	**Concentración**	**T= 25º C**	**T= 2 - 8º C**
Solución salina 0.9 %	50 - 100 ml	20-10 mg/ml	24 h	7 días
Dextrosa 5%	50 - 100 ml	20-10 mg/ml	24 h	7 días

Requiere protección de la luz durante la infusión	NO
El contenedor de la dilución final requiere material especial (PVC, polietileno alta densidad, entre otros)	NO

5. ASPECTOS CLÍNICOS PARA LA ADMINISTRACIÓN Requiere ajuste de dosis en hemodiálisis

Vías de administración	Intramuscular (IM) Intravenosa (IV)
Volumen total de infusión (ml)	50 - 100 ml
Duración mínima de la infusión (min)	30 minutos
Requiere ajuste de dosis en hemodiálisis	SI

CEFTRIDELT® VIAL x 1 g (**Ceftriaxona**)



6. CONTROL DE CAMBIOS DOCUMENTAL F15-DT-000

NOMBRE DEL DOCUMENTO: FFT CEFTRIDELT®
VERSIÓN ACTUAL DEL DOCUMENTO V03

IDENTIFICACIÓN DE CAMBIOS		
Versión No	Naturaleza del cambio	Fecha de creación o modificación
02	Actualización de dirección de LABORATORIOS DELTA SAS y correciones de principio activo	03-2021 Próxima revisión 03-2024
03	Actualización de registro sanitario y fecha de vencimiento por renovación bajo resolución No. 2022026047 2 de Agosto de 2022	08-2022 Próxima revisión 08-2024
04	Inclusión de iconografia	02-2023 Próxima revisión 02-2026

Revisado por Dirección Técnica Mónica María Gómez Valencia.
Aprobado por Dirección Farmacéutica Fabio Ramirez

Fecha actualización:
Febrero de 2023

Fuentes bibliográficas:
Inserto, registro, ficha técnica, estudios de calidad, estabilidad del producto, entre otros.

INFORMACIÓN PROPIEDAD DE LABORATORIOS DELTA S.A.S.
Este documento no debe ser reproducido o divulgado a otros sin previa autorización de LABORATORIOS DELTA S.A.S.
El usuario se hace responsable del adecuado uso de este documento conforme a la versión vigente.
2023 Laboratorios Delta S.A.S / Todos los derechos reservados.

Línea Nacional de Servicio al Cliente: 01 8000 413 765 Línea de atención: (57-4) 562 61 41 y (57-4) 334 40 33 ext. 106
delta@labdelta.com ***www.labdelta.com***

INFORMACIÓN TÉCNICA
VI-T67-096

1. **NOMBRE DEL PRODUCTO: CEFTRIAXONA**
2. **PRINCIPIO ACTIVO: CEFTRIAXONA**
3. **ACCIÓN FARMACOLÓGICA:** ANTIBIÓTICO
4. **FORMA FARMACÉUTICA:** Polvo para inyección
5. **USO:** Se emplea en humanos como antibiótico bactericida.
6. **COMPOSICIÓN:**
   Cada frasco ampolla contiene Ceftriaxona Disódica, equivalente a 1 g de Ceftriaxona base.
7. **CARACTERISTICAS FÍSICO-QUÍMICAS:**

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES
APARIENCIA	Polvo cristalino libre de particulas extrañas
COLOR	Blanco o ligeramente blanco
VALORACIÓN DE CEFTRIAXONA	0,9-1,15g/vial 90%-115%
IDENTIFICACIÓN DE CEFTRIAXONA	Tiempo de retención igual al estándar
ESTERILIDAD	Estéril
pH	6.0 – 8.0
Humedad	8.0% – 11.0%
Endotoxinas Bacterianas	0,20UE/mg

8. **METODO ANALITICO:** Valoración por HPLC de Ceftriaxona
9. **INDICACIONES:** CEFTRIAXONA es un antibiótico bactericida, de acción prolongada para uso parenteral, y que posee un amplio espectro de actividad contra organismos grampositivos y gramnegativos como: *S. pneumoniae, S. betahaemolyticus, E. coli, P. mirabilis, K. pneumoniae, Enterobacter, Serratia, Pseudomonas, Borrelia crociduraе, H. influenzae, S. aureus, S. pyogenes, H. parainfluenzee, H. aphrophilus, Actinobacillus actinomicetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae, S. viridans, S. bovis, N. gonorrhoeae, B. fragilis, Clostridium, Peptostreptococcus y N. meningitidis.*

ELABORADO POR: (FIRMA/FECHA)	REVISADO POR: (FIRMA Y FECHA)
L Tiguano 2015-09-10	D. Santamaría 2015-09-10

10. **DOSIFICACIÓN:** La dosis depende de la severidad de la infección y del estado clínico del paciente. En general se recomienda para adultos y mayores de 12 años, 1 a 2 gramos por día, una sola vez o repartida en 2 dosis iguales por día, sin exceder 4 gramos diarios.
    Niños y lactantes: 30-75mg/Kg /día, administrada cada 12 o 24 horas, según sea el tipo y severidad de la infección. Dosis máxima 2 gramos diarios.
    Neonatos hasta 15 días, 20-50mg/día.
11. **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:**

- La Ceftriaxona está contrainidicada en pacientes alérgicos o con hipersensibilidad a las cefalosporinas. Puede presentarse sensibilidad cruzada con las penicilinas.
- Administrarse bajo estricto control médico en pacientes alérgicos a otros fármacos con reacciones de hipersensibilidad o en pacientes que presentan patología gastrointestinal, particularmente Colitis.
- Se recomienda no usarla en mujeres embarazadas a menos que sea estrictamente necesario.

12. **PRESENTACIONES:** Frasco ampolla x 1g
13. **LICENCIA DE VENTA:** Reg. San. Invima No.: INVIMA 2017M-0017672
14. **FECHA DE REVISIÓN DE TEXTO:** 2018-04-10

[redacted]

FICHA TECNICA DE MEDICAMENTOS

PRODUCTO

ZINNAT SUSPENSIÓN 250 MG/5 ML

DATOS GENERALES	
Codigo de Barras (EAN13)	5033439027510
Clasificación	Medicamento
Registro Sanitario No.	INVIMA 2023M-010278-R3
Fecha de vigencia del registro	02/08/2028
Modalidad del registro	IMPORTAR Y VENDER
Condición de venta	VENTA CON FORMULA MÉDICA
División	TRADE
Línea	ANTIINFECTIVOS

DATOS DE PRINCIPIO ACTIVO	
Principio Activo	CEFUROXIMA AXETIL EQUIVALENTE A CEFUROXIMA
Código ATC	J01DC02
Concentración	250 mg/5 mL
Forma Farmacéutica	GRANULOS
Vía de administración	ORAL
Producto estéril	No
Franja	VERDE

DATOS DE LA PRESENTACIÓN COMERCIAL	
Presentación Comercial	FRASCO X 70 ML
Descipción de la Presentación	CAJA CON FRASCO DE VIDRIO AMBAR X 70 ML.
Envase	FRASCO DE VIDRIO AMBAR
Empaque	CAJA PLEGADIZA DE CARTÓN
CUM	000218560-03
Empaque Estándar	20

ALMACENAMIENTO	
Condiciones de Almacenamiento	CONSÉRVESE A MENOS DE 30°C EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL. UNA VEZ RECONSTITUIDA LA SUSPENSIÓN PUEDE ALMACENARSE POR 10 DÍAS EN REFRIGERACIÓN A TEMPERATURAS ENTRE 2°C - 8°C.
Producto refrigerado	Si
Tiempo de Vida Útil (meses)	24.0

ROLES	
Titular	GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A. CON DOMICILIO EN BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
Nombre del Fabricante	Glaxo Wellcome Operations - Inglaterra
País De Origen	Inglaterra
Importador	GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A. CON DOMICILIO EN BOGOTÁ D.C. COLOMBIA

INFORMACIÓN GENERAL		
Fecha de Revisión (D-M-A)		17-06-2022
Nombre del Producto		CEFOME® 750 MG POLVO ESTERIL PARA RECONSTITUIR
Tipo de Producto		Medicamento
Registro Sanitario	**Número**	INVIMA 2020M-0019763
	Vigencia	14/05/2025
	Titular	NECTAR LIFESCIENCES LIMITED
	Fabricante	NECTAR LIFESCIENCES LIMITED
	Importador	SEVEN PHARMA COLOMBIA S.A.S
Principio Activo		Cefuroxima Sódica equivalente a Cefuroxima
Composición		Cada vial con polvo estéril para reconstituir a solución inyectable contiene Cefuroxima Sódica equivalente a Cefuroxima
Forma Farmacéutica		Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable
Presentaciones		**Comercial:** • 1C1032751000102 COMERCIAL: Caja plegadiza por un frasco vial de vidrio tipo I por 750 mg con tapón de caucho y agrafe + 1 ampolla en PEBD x 10mL con agua estéril + inserto • 1C1032751000100 COMERCIAL: Caja plegadiza por un frasco vial de vidrio tipo I por 750 mg con tapón de caucho y agrafe + inserto **Muestra Médica** • 1C1032751000103 Muestra Médica Caja plegadiza por un frasco vial de vidrio tipo I por 750 mg con tapón de caucho y agrafe + 1 ampolla en PEBD x 10mL con agua estéril + inserto
Indicaciones/Uso Terapéutico		Cefuroxima es un antibiótico bactericida, perteneciente al grupo de las cefalosporinas, que exhibe resistencia a la mayoría de las β-lactamasas. Además, es activo contra una amplia gama de microorganismos grampositivos y gramnegativos. Es un medicamento que está indicado en el tratamiento de infecciones causadas por algún tipo de bacteria sensible, o en las que aún no se identifica al microorganismo que las ocasiona. La susceptibilidad a Cefuroxima variara geográficamente y con el tiempo, y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles. Entre las indicaciones se incluyen: – Infecciones respiratorias, como, por ejemplo, bronquitis aguda y crónica, bronquiectasia con infección, neumonía de origen bacteriano, absceso pulmonar e infecciones torácicas postoperatorias. Infecciones de oídos, nariz y garganta, como, por ejemplo, sinusitis, amigdalitis, faringitis y otitis media. – Infecciones urinarias, como, por ejemplo, pielonefritis aguda y crónica, cistitis y bacteriuria asintomática. – Infecciones en las partes blandas, como, por ejemplo, celulitis, erisipela y heridas infectadas. – Infecciones en los huesos y articulaciones, como, por ejemplo, osteomielitis y artritis séptica. – Infecciones obstétricas y ginecológicas, enfermedad inflamatoria pélvica. – Gonorrea, particularmente cuando no es adecuado administrar penicilina. – Otras infecciones, con inclusión de septicemia, meningitis y peritonitis. – Profilaxis para tratar infecciones resultantes de intervenciones quirúrgicas abdominales, pélvicas, ortopédicas, cardiacas, pulmonares, esofágicas y vasculares, en las cuales existe un mayor riesgo de contraer alguna infección. La formulación CEFOME será eficaz si se emplea sola, pero puede Utilizarse en combinación con algún antibiótico aminoglucosido, cuando es adecuado, o de manera concomitante con metronidazol (administrado vía oral o en forma de supositorio o inyección), especialmente en la profilaxis puesta en práctica en las intervenciones quirúrgicas ginecológicas o de colon.

	Cuando se utiliza antes de administrar una terapia oral con cefuroxima acetoxietil, CEFOME es eficaz en el tratamiento de la neumonía y las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica.
Posología y Administración	Según prescripción médica.
Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias	**CONTRAINDICACIONES** Hipersensibilidad a los antibióticos pertenecientes al grupo de las cefalosporinas. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** Se debe tener cuidado especial en los pacientes que han experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas o a otros betalactámicos. En un régimen elevado de dosificación, los antibióticos pertenecientes a la clase de las cefalosporinas deben ser administrados con precaución a los pacientes que reciben tratamiento concurrente con diuréticos potentes, como la furosemida o los aminoglucósidos, ya que se han notificado casos de insuficiencia renal con estas combinaciones. Se debe vigilar la función renal de estos pacientes, de los de edad avanzada y de aquellos con insuficiencia renal preexistente. Como ocurre con otros regímenes terapéuticos utilizados en el tratamiento de la meningitis, un número reducido de pacientes pediátricos tratados con CEFOME® ha notificado hipoacusia de grado leve a moderado. Como ocurre con otras terapias basadas en antibióticos, también se ha observado una persistencia de cultivos positivos en el líquido cefalorraquídeo (LCR), de cepas de *Haemophilus Influenzae,* en un lapso de 18 a 36 horas después de la administración de la formulación CEFOME® en inyección; sin embargo, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo. Así como con otros antibióticos, el uso de CEFOME® puede ocasionar la proliferación de *Cándida.* Su uso durante periodos prolongados también podría ocasionar la proliferación de microorganismos no sensibles (p.ej., *Enterococos* y *Clostridium difficile),* la cual podría requerir la interrupción del tratamiento. **Uso intracamerular y toxicidad ocular:** Se ha informado toxicidad ocular seria, incluida la opacidad corneal, la toxicidad retinal y la discapacidad visual, después del uso extraoficial intracamerular de CEFOME®. No debe ser administrado de manera intracamerular. Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos y puede variar su gravedad desde leve hasta poner en riesgo la vida. Por lo tanto, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea durante o después del uso de antibióticos. Si se presenta diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y practicarle otros estudios al paciente. Al poner en práctica un régimen terapéutico secuencial, la fecha de cambio a tratamiento oral es determinada con base en la severidad de la infección, el estado clínico del paciente y el grado de sensibilidad de los patógenos implicados. Si no se observa mejoría clínica alguna en un lapso de 72 horas, entonces se deberá seguir administrando el tratamiento vía parenteral.
Vía de Administración	Intravenosa Intramuscular
Tiempo de Vida Útil	3 años
Condición de Venta	Venta bajo formula médica
Condiciones de Almacenamiento	Almacenar a tempera tura menor a 30ºC en su envase y empaque original.

CUM	**Comercial:** • 20163216-4 (Caja x 1 Vial + Ampolla de Agua estéril) • 20163216-5 (Caja x 1 Vial) **Muestra Médica** • 20163216-6 (Caja x 1 Vial + Ampolla de Agua estéril)
ATC	J01DC02
Código de Barras	8906077255119
Contiene Inserto	Si
OTROS	
Reconstitución	• Vía Intravenosa: El producto se reconstituye con 10 mL de agua estéril para inyección. • Vía Intramuscular: El producto se reconstituye con 3 mL de agua estéril para inyección.
Estabilidad de la solución reconstituida	La solución reconstituida es estable por 48 horas almacenada a temperatura de refrigeración de 2 a 8 º C. La solución reconstituida debe administrarse inmediatamente, no congelar. En caso de que el producto venga acompañado de una ampolla de agua para inyección, punzar dicha ampolla una sola vez y desechar. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas antes de su administración. Si el material particulado es evidente en los fluidos reconstituidos, la solución del medicamento debe desecharse.

FICHA TÉCNICA PARA MEDICAMENTOS

CEFUROXIMA AXETIL TABLETAS 500 MG

Nombre del producto	CEFUROXIMA AXETIL TABLETAS 500 MG.
Registro Sanitario	INVIMA 2016M-0017220
Forma farmacéutica	Tableta Recubierta
Principio activo	Cada Tableta Recubierta contiene: CEFUROXIMA (CEFUROXIME AXETIL) 500 mg
Indicaciones	Es un profármaco oral del antibiótico bactericida cefuroxima perteneciente a la clase de las cefalosporinas, el cual es resistente a la mayoría de las beta-lactamasas y es activo contra una amplia gama de microorganismos gramnegativos y grampositivos. Se indica en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias sensibles. La susceptibilidad a Cefuroxima variará geográficamente y con el tiempo, y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles. Entre las indicaciones se incluyen: – Infecciones de las vías respiratorias superiores, por ejemplo: Infecciones del oído, nariz y garganta, como otitis media, sinusitis, amigdalitis y faringitis – Infecciones de las vías respiratorias inferiores, por ejemplo: Neumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica – Infecciones de las vías genitourinarias, por ejemplo: Pielonefritis, cistitis y uretritis – Infecciones de la piel y de las partes blandas, por ejemplo: Furunculosis, pioderma e impétigo – Gonorrea, uretritis gonocócica aguda sin complicaciones y cervicitis – Tratamiento de la enfermedad de Lyme en etapa temprana y prevención subsiguiente de la etapa tardía de la enfermedad de Lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad. La cefuroxima también se encuentra disponible como sal sódica para administración parenteral. Esto permite utilizar una terapia secuencial con el mismo antibiótico en aquellas situaciones donde se indique clínicamente un cambio de terapia parenteral a terapia oral. En situaciones adecuadas, cefuroxima es eficaz cuando se emplea después de una terapia parenteral inicial con cefuroxima sódica, en el tratamiento de la neumonía y las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica.

Contraindicaciones, precauciones y advertencias	**Contraindicaciones:** Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de las cefalosporinas. **Advertencias y precauciones:** Se indica un cuidado especial en aquellos pacientes que hayan experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas o a otros agentes betalactámicos. Como ocurre con otros antibióticos, el uso de cefuroxima podría ocasionar la proliferación de Candida. El uso prolongado puede resultar en proliferación de organismos no sensibles (p.ej. *Enterococci y Clostridium difficile*), lo cual podría demandar la interrupción del tratamiento. Al utilizar antibióticos, han surgido comunicaciones de colitis seudomembranosa y puede variar en gravedad desde leves hasta que amenacen la vida, por lo cual es importante considerar su diagnóstico en aquellos pacientes que desarrollen diarrea grave durante o después del uso de antibióticos. Si ocurre diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe descontinuar inmediatamente el tratamiento y continuar con el estudio del paciente. Después de proporcionar un tratamiento de la enfermedad de Lyme con cefuroxima, se ha observado la reacción Jarisch-Herxheimer. Se produce directamente de la actividad bactericida de cefuroxima sobre el microorganismo que ocasiona la enfermedad de Lyme, la espiroqueta *Borrelia burgdorferi.* Se debe tranquilizar a los pacientes haciéndoles saber que esta reacción representa una consecuencia común y de resolución espontánea del tratamiento antibiótico de la enfermedad de Lyme. Con un régimen terapéutico secuencial, se determina el momento adecuado para realizar el cambio a una terapia oral de acuerdo a la severidad de la infección, al estado clínico del paciente y a la sensibilidad de los microorganismos patógenos implicados. Si no se observa alguna mejoría clínica en el transcurso de 72 horas, entonces se debe seguir administrando el ciclo parenteral del tratamiento.
Vía de administración	Oral
Fabricante del producto terminado	ALKEM LABORATORIES LTD, India.
Importador	ASCEND LABORATORIES S.A.S., en Bogotá D.C.
Presentación	CAJA CON BLISTER DE ALUMINIO-ALUMINIO POR 10 TABLETAS.
Condiciones de almacenamiento	Almacenar a temperatura no mayor a 30°C en su envase y empaque original
Vida útil	24 meses

Fecha de elaboración: 14 de Junio de 2022

Elaborado por: M. Riscanevo

INCOBRA

INFORMACIÓN TECNICA Y DE SEGURIDAD

OFTALMOTRIFLOX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Fecha de revisión: 21/09/18 **Fecha de Emisión:** 21/09/18
Versión 00

Documento impreso no válido

SECCION 1. IDENTIFICACIÓN DEL PRODUCTO Y LA COMPAÑÍA

Nombre del producto: OFTALMOTRIFLOX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Presentación Comercial: Frasco x 5 mL

Registro Sanitario: INVIMA 2020M-0014232-R1, Con formula facultativa.

Vigencia del Registro Sanitario: 22-10-2025

CUM: 20051453

Titular del Registro Sanitario: LABORATORIOS INCOBRA S.A.

Número telefónico de emergencia: 3791010 Extensión 248 o en su debido caso llamar al supervisor de sistemas integrados HSEQ.

SECCION 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio (s) Activo (s)	Formula Química	No CAS
CIPROFLOXACINA CLORHIDRATO MONOHIDRATO	$C_{17}H_{19}ClFN_3O_3$, H_2O	86393-32-0

Cada mL de solución contiene ciprofloxacina clorhidrato equivalente a ciprofloxacina base 3,0 mg.

COPIA AUTORIZADA
Aseguramiento de Calidad
LABORATORIOS INCOBRA S.A.

SECCION 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución Oftálmica.

SECCION 4. DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas: Infecciones bacterianas del segmento anterior del ojo causadas por gérmenes sensibles a la Ciprofloxacina. Útil en ulcera corneal de etiología bacteriana.

Posología y forma de administración:

Instilar una gota en el ojo afectado 3 veces al día durante 7 días.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la ciprofloxacina y otras quinololas, opacidad del cristalino, contraindicado en niños menores de un año, no utilizar en niños por un periodo mayor a 10 días. Riesgo de exacerbación de la miastenia grave asociada a fluoroquinolonas.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

- Solo utilice este medicamento en su(s) ojo(s).
- Si experimenta los primeros signos de una erupción cutánea o cualquier otra reacción de hipersensibilidad, incluyendo sarpullido, picor o problemas respiratorios, interrumpa el tratamiento y consulte inmediatamente a su médico. Si sufre una reacción alérgica grave puede necesitar tratamiento de emergencia.
- Si sus síntomas empeoran o le vuelven a aparecer, consulte a su médico.
- Si es una persona de edad avanzada o está utilizando medicamentos llamados corticosteroides que se utilizan para tratar afecciones tales como dolor e inflamación, asma o problemas de piel, entonces, tiene un mayor riesgo de padecer problemas en los tendones durante el tratamiento con este medicamento. Si experimenta cualquier inflamación o afección inflamatoria, interrumpa el tratamiento y consulte inmediatamente a su médico.
- Si experimenta una reacción en la piel, consulte a su médico. Se ha observado en la piel sensibilidad a la luz con antibióticos. Reacciones similares con ciprofloxacina son poco frecuentes.
- Si se encuentra en una de estas situaciones, puede tener más riesgo de sufrir problemas en los tendones:
  - ✓ Edad avanzada.
  - ✓ Tratamiento con esteroides.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Mexiletina
La administración concomitante de ciprofloxacina clorhidrato y mexiletina puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de mexiletina.

Documento impreso no válido

COPIA AUTORIZADA
Aseguramiento de Calidad
LABORATORIOS INCOBRA S.A.

Fenitoína
La administración concomitante de ciprofloxacina clorhidrato y fenitoína puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína, por lo que se recomienda monitorizar sus niveles plasmáticos.

Fertilidad, Embarazo y lactancia:

Embarazo y lactancia
No se recomienda su empleo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas: Puede notar que su visión se vuelve borrosa durante un momento justo después de aplicarse el colirio. No conduzca ni utilice máquinas hasta que hayan desaparecido estos efectos.

Reacciones adversas: Aproximadamente entre un 5-15% de pacientes han presentado reacciones adversas durante el tratamiento con ciprofloxacina. Los efectos adversos más frecuentes se han producido a nivel del tracto gastrointestinal y del sistema nervioso central.

Sobredosis: La experiencia sobre casos de sobredosificación es limitada, pero se considera que ciprofloxacina clorhidrato posee una toxicidad baja.

SECCION 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas: Ciprofloxacina clorhidrato es un agente antibacteriano, derivado sintético de la 4-quinolona, perteneciente al grupo de las fluoroquinolonas.

Propiedades farmacocinéticas: Ciprofloxacina clorhidrato se excreta ampliamente y sin modificar en la orina tanto por filtración glomerular como mediante secreción tubular y el 1% de la dosis se excreta vía biliar, por tanto, ciprofloxacina clorhidrato se encuentra en la bilis a elevadas concentraciones.

Datos preclínicos sobre seguridad: En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico, indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Si utiliza lentes de contacto:
Llevar lentes de contacto (duras o blandas) no está recomendado durante el tratamiento de una infección del ojo.
Se han observado precipitados blancos oculares (restos de medicamentos) en pacientes con úlcera de córnea y tras administración frecuente de este medicamento, los cuales desaparecieron después de la aplicación continua de este colirio. El precipitado no impide continuar usando este medicamento, ni afecta negativamente al curso clínico del proceso de recuperación. Informe a su médico si se encuentra o se ha encontrado en el pasado en una de las situaciones anteriores.

Documento impreso no válido

COPIA AUTORIZADA
Aseguramiento de Calidad
LABORATORIOS INCOBRA S.A.

SECCION 6. DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: OFTALMOTRIFLOX contiene cloruro de benzalconio.

Este medicamento puede producir irritación ocular porque contiene cloruro de benzalconio.
Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas. Altera el color de las lentes de contacto blandas.

Incompatibilidades: Comunique a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Tiempo de Vida Útil: 24 meses

Precauciones especiales de conservación: Almacenar a temperatura no superior a 30°C en su envase y empaques originales. Abierto el envase por primera vez, deberá usarse durante 28 días.

Naturaleza y contenido del envase: Caja con frasco gotero de polietileno conteniendo 5 mL de solución con tapa plástica de seguridad en polietileno de alta densidad.

Precauciones especiales de eliminación: No guarde ni reutilice este medicamento. Si una vez finalizado el tratamiento le sobra antibiótico, devuélvalo a la farmacia para su correcta eliminación. No debe tirar los medicamentos por el desagüe ni a la basura.

SECCION 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS INCOBRA S.A.
Calle 46 No 46 – 157 Colombia Barranquilla – Atlántico

Documento impreso no válido

COPIA AUTORIZADA
Aseguramiento de Calidad
LABORATORIOS INCOBRA S.A.

INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO				
NOMBRE COMERCIAL	**NOMBRE GENÉRICO**	**FORMA FARMACÉUTICA**	**CONCENTRACIÓN**	**VÍA DE ADMINISTRACIÓN**
PROCATEC ®	CIPROFLOXACINA	TABLETAS RECUBIERTAS CON PELICULA	500 MG/TABLETA	ORAL

PRINCIPIO ACTIVO Y/O COMPOSICIÓN	CIPROFLOXACINA CLORHIDRATO		
PAÍS DEL REGISTRO	COLOMBIA		
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2020M-0014477-R1		
VIDA ÚTIL DEL PRODUCTO	3 AÑOS		
R.S. VIGENTE HASTA	EN RENOVACIÓN		
MEDICAMENTO ESENCIAL	SI	NO	
MEDICAMENTO CON PRESCRIPCIÓN MÉDICA / RECETA MÉDICA)	SI	NO	
REQUIERE T° CONTROLADA	SI	NO	



INFORMACIÓN REGISTRO	
TITULAR	BCN MEDICAL S.A.
DISTRIBUIDOR	BCN MEDICAL S.A.
IMPORTADOR	BIOSYNTEC S.A. CON DOMICILIO EN BOGOTÁ D.C.
FABRICANTE	ZHEJIANG JINGXIN PHARMACEUTICAL CO, LTD
PAÍS DE ORIGEN	CHINA

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA		
GRUPO FARMACOLÓGICO	**CLASIFICACIÓN ATC**	**CÓDIGO ATC**
ANTIBACTERIANOS PARA USO SISTEMICO	FIUOROQUINOLONAS	J01MA02

INDICACIONES

AGENTE ALTERNATIVO EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES CAUSADAS POR BACTERIAS SENSIBLES AL CIPROFLOXACINO Y LOCALIZADAS EN VÍAS RESPIRATORIAS, APARATO GENITOURINARIO, TRACTO GASTROINTESTINAL, VÍAS BILIARES, TEJIDOS BLANDOS Y ADEMÁS ALTERNATIVOS EN INFECCIONES PERITONEALES, SEPTICEMIA Y GONORREA.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS

HIPERSENSIBILIDAD A LA CIPROFLOXACINA O A CUALQUIER ANTIBACTERIANO QUINOLINICO RELACIONADO, EMBARAZO, LACTANCIA Y NIÑOS. ADMINÍSTRESE CON PRECAUCIÓN EN PACIENTES CON TRASTORNOS CEREBRALES. EVÍTESE LA ADMINISTRACIÓN CONCOMITANTE CON ANTIÁCIDOS O TEOFILINA. EVITE LAS FLUOROQUINOLONAS EN PACIENTES CON HISTORIA CONOCIDA DE MIASTENIA GRAVE. RIESGO DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA. PRECAUCIONES: LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON CIPROFLOXACINA DEBEN SER HIDRATADOS ADECUADAMENTE PARA EVITAR LA EXCESIVA ALCALINIDAD DE LA ORINA, NO DEBE ADMINISTRARSE EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TENDINITIS POR EJERCICIO; DE PRESENTARSE DOLOR O INFLAMACIÓN EN EL TENDÓN DE AQUILES DEBE SUSPENDERSE LA TERAPIA, RIESGO DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA.

GRADO DE TOXICIDAD	**DOSIS LETAL 50 (DL_{50})**
LIGERAMENTE TÓXICO	ORAL (RATA) > 2000 MG/KG

PRESENTACIÓN DEL PRODUCTO	
DESCRIPCIÓN	TABLETA BLANCA RECUBIERTA RANURADA.

"Todo el material, textos e imágenes incluidas o unidos en esta propuesta, están protegidos por derechos de autor y no pueden ser reproducidos, copiados, publicados en su totalidad o en parte, sin el permiso escrito de FAES FARMA - BCN MEDICAL"

PRESENTACIÓN EN EL MERCADO	**CÓDIGO CUM**	**CÓDIGO IUM**	**CÓDIGO DE BARRAS**
INST CAJA POR 500 TABLETAS EN BLISTER DE ALUMINIO/PVC	020054318-03	N.P	7 707274723095

CODIFICACIÓN DEL LOTE	**FECHA DE FABRICACIÓN**	**FECHA DE VENCIMIENTO**
1 DIGITO ALFABETICO – 6 NUMERICOS	MM/AAAA	MM/AAAA

PRESENTACIÓN DEL PRODUCTO

CARACTERÍSTICAS DEL MATERIAL DE ENVASE / EMPAQUE			**DIMENSIONES**			
	MATERIAL	**UND EMPAQUE**	**ALTO (cm)**	**LARGO (cm)**	**ANCHO (cm)**	**PESO (g)**
ENVASE PRIMARIO	Blíster Alu-PVC	x 10 Tabletas	5.4	7.9	0.7	9.2
ENVASE SECUNDARIO	Caja plegadiza en cartón	50 Blíster x 10 Tabletas	8.2	16.2	10.9	508.6
EMBALAJE (EMPAQUE POR CORRUGADO)	Cartón Corrugado	X 32 Plegadizas	36	46.5	35	17200
FORMA DE ALMACENAMIENTO (ESTIBADO)	Estiba	3 Pisos x 18 Corrugados				

MÉTODO DE INSPECCIÓN Y ENSAYO

Para **ATRIBUTOS**, según NTC-ISO 2859-1, niveles generales de inspección GII y GIII, Plan de muestreo simple para inspección normal.

Para **PRUEBAS FUNCIONALES y VARIABLES**, según NTC-ISO 2859-1, niveles especiales de inspección S, plan de muestreo simple para inspección normal.

AQL:	Defectos **CRITICOS**: 0,010 a 0,015	Defectos **MAYORES**: 0,025 a 1,0	Defectos **MENORES**: 1,5 a 6,5	Defectos **LEVES**: 1,5 a 6,5

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y/O PRECAUCIONES

Almacenar a una temperatura inferior a 30°c en su envase y empaque original.

REQUERIMIENTOS PARA EL TRANSPORTE

Vehículos adecuados, en perfecto estado de limpieza, dedicados al transporte exclusivo de medicamentos y/o materiales de envase y empaque relacionados.
Deben proteger el producto de la temperatura y humedad extremas.

PARA SU ELIMINACIÓN

Si el producto requiere ser tratado como desecho, contactar al titular del Registro Sanitario.
Utilizar los colectores de punto azul ubicados en supermercados y droguerías; o hacer la devolución al representante comercial informando que es para la destrucción

BIBLIOGRAFÍA

1) http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
2) https://www.drugbank.ca/

DOCUMENTO CONTROLADO

"Todo el material, textos e imágenes incluidas o unidos en esta propuesta, están protegidos por derechos de autor y no pueden ser reproducidos, copiados, publicados en su totalidad o en parte, sin el permiso escrito de FAES FARMA - BCN MEDICAL"

Elaboró	**Revisó**	**Aprobó**
Cargo: Asistente de Calidad	Cargo: Director Técnico / Garantía y Control Calidad	Cargo: Director Técnico / Garantía y Control Calidad
Nombre: Derly Delgado	Nombre: Ana Bibian Triviño G.	Nombre: Ana Bibian Triviño G.
Firma: D. Delgado	Firma:	Firma:
Fecha: 27-Mar-2020	Fecha: 27-Mar-2020	Fecha: 27-Mar-2020

DOCUMENTO CONTROLADO
Sistema de Gestión de Calidad
Copia Controlada Nº

DOCUMENTO CONTROLADO

"Todo el material, textos e imágenes incluidas o unidos en esta propuesta, están protegidos por derechos de autor y no pueden ser reproducidos, copiados, publicados en su totalidad o en parte, sin el permiso escrito de FAES FARMA - BCN MEDICAL"



FICHA TÉCNICA
CIPROFLOXACINO 100 mg/10 mL

CÓDIGO: FC-1667

Versión No. 5

COPIA NO CONTROLADA

ELABORADO O ACTUALIZADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
Santiago Andrés Baza Castro Analista Registros Sanitarios	**Leidy Alexandra Grisales Corrales** Auxiliar de Procesos	**Francisco Luis Cano Echeverri** Gerente Técnico - DT
FECHA DE APROBACIÓN:27.07.2023		**N° SOLICITUD:10694626**

Nombre Genérico:	Ciprofloxacino 100 mg/10 mL.
Nombre Comercial:	Ciprofloxacina 100 mg/ 10 mL.
Composición:	Cada ampolla por 10 mL de solución inyectable contiene ciprofloxacino 100 mg
Solventes:	Sodio cloruro al 0.9%, Dextrosa al 5%, Dextrosa al 5% en Sodio Cloruro al 0.45%, Dextrosa al 10%, Solución Ringer, Lactato de Ringer(1).
Material de envase:	Polietileno Atóxico de Baja Densidad.
Forma Farmacéutica y presentación:	Forma farmacéutica: Solución inyectable. Presentación comercial: Ampolla x 10 mL, en caja plegadiza por 50 unidades
Indicaciones:	Agente alternativo en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles a la Ciprofloxacina y localizadas en vías respiratorias, aparato genitourinario, tracto gastrointestinal, vías biliares, tejidos blandos. Alternativo en infecciones peritoneales, septicemia y gonorrea.
Vía de administración:	Infusión Intravenosa.
Características físico químicas y organolépticas:	Apariencia: Solución transparente, incolora o ligeramente amarilla, homogénea, libre de material particulado, precipitado o en suspensión. pH: 3.3 – 3.9 Valoración Ciprofloxacina: entre 90.0 – 110.0 mg/10 mL Contenido Ácido láctico: 0.335 mg – 0.409 mg ácido láctico/mg ciprofloxacina
Densidad (g/mL):	1.004
Osmolaridad (mOsm/L):	71.48
Contraindicaciones:	Hipersensibilidad a las fluoroquinolonas o a cualquier antibacteriano quinolínico relacionado, embarazo, lactancia, niños menores de 18 años, epilepsia, trastornos renales y hepáticos. Evite las fluoroquinolonas en pacientes con historia conocida de miastenia grave. No debe administrarse en pacientes con diagnóstico de tendinitis por ejercicio. Evítese la administración concomitante con antiácidos, teofilina o tizanidina (1).
Precaución de Uso y Advertencias:	Los pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas deben ser hidratados adecuadamente para evitar la excesiva alcalinidad de la orina. Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos cerebrales. Las fluoroquinolonas están asociadas con un incremento del riesgo de tendinitis y ruptura del tendón en todas las edades. Este riesgo se incrementa en pacientes usualmente mayores de 60 años, en pacientes que están tomando corticoesteroides y en pacientes con trasplante de riñón, corazón o pulmón. En caso de presentarse dolor o inflamación del tendón de Aquiles debe suspenderse la terapia. Las fluoroquinolonas pueden exacerbar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis. Hay riesgo de presentar síntomas de neuropatía periférica poco tiempo después de iniciar el tratamiento, los cuales, en algunos casos, pueden ser irreversibles.

COPIA NO CONTROLADA

Este documento es para uso exclusivo de **CORPAUL**
Se prohíbe su reproducción total o parcial.

	Aneurisma y disección aórticos: Los estudios epidemiológicos informan de un aumento del riesgo de aneurisma y disección aórticos tras la administración de fluoroquinolonas, en particular en población de edad avanzada. Por consiguiente, las fluoroquinolonas solo se deben utilizar tras una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo y tras considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares de aneurisma, en pacientes diagnosticados de aneurisma aórtico y/o disección aórtica preexistentes o en presencia de otros factores de riesgo o trastornos que predispongan para aneurisma y disección aórticos (por ejemplo, síndrome de Marfan, síndrome vascular de Ehlers-Danlos, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behçet, hipertensión, aterosclerosis conocida). En caso de dolor abdominal, torácico o de espalda repentino, se indicará a los pacientes que consulten de inmediato a un médico en un servicio de urgencias(2). Venta bajo fórmula médica. Manténgase fuera del alcance de los niños. Utilizar el producto una vez abierto el envase desechar el contenido remanente no utilizado de la solución. Presionar la ampolla antes de usarla, si detecta fugas descartarla. No aplicar la solución si presenta turbidez o si la ampolla está colapsada.
Posología y Modo de uso:	Según criterio médico. Administrar de acuerdo a las necesidades individuales del paciente
Incompatibilidades/ Interacciones:	Incompatible con aminofilina, amoxicilina sódica/clavulanato de potasio, anfotericina B, ampicilina, sódica/sulbactam, azitromicina, cefuroxima sódica, fosfato de clindamicina, floxacilina sódica, fluorouracilo, fosfomicina sódica, furosemida, letermovir, piperacilina sódica, fosfato de potasio, bicarbonato de sodio, ticarcilina disódica, clorhidrato de vancomicina(1). Las interacciones incluyen, pero no se limitan a: Ciprofloxacino y tizanidina puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de tizanidina que resulta en un aumento de los efectos hipotensores y sedantes. Fentanilo e inhibidores del CYP3A4 puede resultar en un mayor riesgo de toxicidad relacionada con fentanilo. Teofilina y ciprofloxacino puede resultar en concentraciones plasmáticas elevadas de teofilina, prolongación de la vida media de eliminación de teofilina y toxicidad por teofilina (náuseas, vómitos, palpitaciones, convulsiones). Corticosteroides seleccionados y fluoroquinolonas seleccionadas puede resultar en un mayor riesgo de ruptura del tendón. ciprofloxacino y warfarina puede resultar en un mayor riesgo de sangrado. Rasagilina e inhibidores seleccionados del CYP1A2 puede resultar en un aumento de la exposición a rasagilina. Ciprofloxacino y pirfenidona puede resultar en un aumento de la exposición a pirfenidona.

COPIA NO CONTROLADA

Este documento es para uso exclusivo de **CORPAUL**
Se prohíbe su reproducción total o parcial.

	Alprazolam e inhibidores moderados o débiles del CYP3A4 puede resultar en un aumento de la exposición al alprazolam. de ciprofloxacino y zolpidem puede resultar en un aumento de la exposición a zolpidem. Ciprofloxacino y probenecid puede resultar en un aumento en el nivel sérico de ciprofloxacino.
Estabilidad:	El producto conserva sus características físicoquímicas, biológicas y microbiológicas durante 24 meses a partir de su fecha de fabricación, en su empaque original y almacenado a una temperatura no mayor a 30ºC. El producto reconstituido en cloruro de sodio 0.9%, dextrosa 5% o solución Ringer, mantiene su potencia durante 48 horas cuando son almacenadas tanto a temperatura de refrigeración (2°C -8°C) y protegido de la luz como a temperatura ambiente (20°C – 23°C) expuestas a luz.
Toxicidad:	N.D.
Condiciones de Almacenamiento y Transporte:	Almacenar a temperatura no mayor a 30ºC en su material de envase y empaque original hasta su uso para protegerlo de la luz. El producto reconstituido en cloruro de sodio 0.9%, dextrosa 5% o solución Ringer, mantiene su potencia durante 48 horas cuando son almacenadas tanto a temperatura de refrigeración (2°C -8°C) y protegido de la luz como a temperatura ambiente (20°C – 23°C) expuestas a luz.
Medidas (Largo x ancho x alto**):**	Caja corrugada: 46 x 31,0 x 32,5 cm. Caja plegadiza por 50 unidades: 19.8 x 7.6 x 9.4 cm
Unidad de empaque:	Caja corrugada x 26 cajas plegadizas de 50 unidades (1300 unidades)
Peso de la unidad de empaque (Kg):	19,2 kg
Tiempo de vida útil:	24 meses a partir de la fecha de fabricación.
Registro Sanitario No.	INVIMA 2023M-0017432-R1
Titular:	Corporación de Fomento Asistencial del Hospital Universitario San Vicente de Paul – CORPAUL, Medellín-Antioquia.
Fabricante:	Corporación de Fomento Asistencial del Hospital Universitario San Vicente de Paul – CORPAUL, Guarne-Antioquia.

REFERENCIAS.

1 CIPROFLOXACIN. [Internet]. Micromedexsolutions.com. [citado el 19 de julio de 2023]. Disponible en: https://www-micromedexsolutions-com.udea.lookproxy.com/micromedex2/librarian/CS/4EEEA7/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/C22EC8/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Ciprofloxacin&fromInterSaltBase=true&UserMdxSearchTerm=%24userMdxSearchTerm&false=null&=null#

2. CIPROFLOXACINO, [internet] Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. [citado el 19 de julio de 2023]. disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58526/fichatecnica_58526.html.pdf

COPIA NO CONTROLADA

Este documento es para uso exclusivo de **CORPAUL**
Se prohíbe su reproducción total o parcial.

BIOQUIFAR	FICHA TECNICA Y DE FARMACOVIGILANCIA DE PRODUCTO TERMINADO				CÓDIGO:	DT-PR-013-FT-02
					VERSIÓN:	02
	F. EMISIÓN:	17-06-22	F. VIGENCIA:	17-06-25	PÁGINA:	1 DE 6

Identificación del Producto		
NOMBRE COMERCIAL	**MACROMYCIN**	
Principio (s) Activo (s)	Claritromicina	
Descripción	Forma: Polvo Color: Crema Olor- sabor: Característico	
Forma Farmacéutica	Gránulos	
Presentación	Frasco por 50 ml	
Envase	Frasco Pead Natural por 90 ml.Tapa Blanca 28 mm con liner.	
Empaque	Caja plegadiza en cartulina, reverso blanco. Cyan, magenta, amarillo, negro	
Dimensiones del Producto	Estuche* Frasco de 50 ml Alto 11.0 cm Ancho 5.0 cm Largo 5.0 cm	
Embalaje	Corrugada por 162 Unidades	
Peso neto	Estuche por Frasco de 50 ml 9,63 g Corrugada 162 Unidades 10,22 kg	
Concentración	250 mg / 5 ml	
Composición	Cada 67,28 g de Macromycin polvo para reconstituir a 100 ml contiene: claritromicina en gránulos de potencia 40,4 equivalentes a claritromicina base 5 g.	
Vía de Administración	Vía oral	
Vida útil del producto	2 años	
Producto estéril	No	
Registro sanitario	INVIMA 2020M-0010302-R1	
Titular	Labquifar Ltda.	
Fabricante	Servicio Técnico Gonther Farmacéutica Ltda.	
Indicaciones	Tratamiento de las infecciones causadas por gérmenes sensibles a la claritromicina. Dichas infecciones incluyen: · infecciones del tracto respiratorio inferior (por ejemplo, bronquitis, neumonía). · Infecciones del	

Este documento es propiedad de Bioquifar Pharmaceutica S.A. Para su uso interno exclusivamente.
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN.

	tracto respiratorio superior (por ejemplo, faringitis, sinusitis). · Infecciones de la piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, celulitis,erisipela) · infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas debidas a mycobacterium avium o micobacterium intracelulare. Infecciones localizadas debidas a mycobacterium chelonae, mycobacterium fortuitum, o mycobacterium kansasii · otitis media aguda claritromicina en presencia de la supresión del ácido también está indicado para la erradicación del h. pylori que resulta en menos recurrencia de úlcera duodenal.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad conocida a los fármacos antibióticos macrólidos o a cualquiera de sus excipientes. La administración concomitante de claritromicina y de cualquiera de los siguientes fármacos está contraindicada: astemizol, cisaprida, pimozida, terfenadina ya que esto puede resultar en prolongación del qt y arritmias cardiacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, y torsades de pointes. Administración concomitante de claritromicina y los alkaloides del ergot (como ergotamina o dihidroergotamina) está contraindicada, ya que esto puede resultar en toxicidad por ergot. La administración concomitante de claritromicina con midazolam oral es contraindicada. Claritromicina no debe administrarse a pacientes con historial de prolongación del qt o arritmia cardiaca ventricular, incluyendo torsades de pointes. Claritromicina no debe ser administrada a pacientes con hipokalemia (riesgo de prolongación del tiempo qt). Claritromicina no debe ser usada en pacientes que sufren de enfermedad hepática severa en combinación con daño renal. Claritromicina no debe utilizarse concomitantemente con inhibidores de la hmg-coa reductasa (estatinas) que son extensamente metabolizados por cyp3a4, (lovastatina o simvastatina), debido al incremento del riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis. Precauciones) La claritromicina (y otros inhibidores fuertes de cyp3a4) no deben ser usados concomitantemente con colchicina. Está contraindicada la administración concomitante con ticagrelor o ranolazina.
Precauciones	El uso de alguna terapia antimicrobiana, como la claritromicina para tratar la infección por h. pylori puede producir resistencia selectiva al medicamento por parte del organismo. El médico no debe prescribir claritromicina a mujeres embarazadas sin sopesar cuidadosamente los beneficios contra el riesgo, particularmente durante los primeros tres meses de embarazo. El uso a largo plazo puede, así como otros antibióticos, resultar en colonización con números incrementados de bacterias y hongos no susceptibles. Si ocurren superinfecciones, debe instituirse la terapia apropiada. Se aconseja precaución en pacientes con insuficiencia renal severa. Se ha reportado disfunción hepática con claritromicina, incluyendo incremento de las enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica, con o sin ictericia. Esta disfunción hepática puede ser severa y generalmente es reversible. En algunos casos, se ha reportado insuficiencia hepática con resultado fatal y generalmente se ha asociado con enfermedades serias subyacentes y/o medicaciones concomitantes. Discontinuar la claritromicina

Este documento es propiedad de Bioquifar Pharmaceutical S.A. Para su uso interno exclusivamente.
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN.

inmediatamente si ocurren signos y síntomas de hepatitis, como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen sensible.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo los macrólidos, y puede oscilar en severidad desde leve hasta amenazar la vida. Se ha reportado diarrea asociada con clostridium difficile (cdad, por sus siglas en inglés) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos incluyendo la claritromicina, y puede oscilar en severidad desde diarrea leve hasta colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual puede llevar a sobrecrecimiento de c. difficile. La cdad debe considerarse en todos los pacientes que presentan diarrea luego del uso de antibióticos. Es necesario un historial médico cuidadoso ya que se ha reportado que la cdad ocurre hasta dos meses después de la administración de los agentes antibacterianos. Claritromicina se excreta principalmente por el hígado. Por lo tanto, se debe ejercer precaución en la administración del antibiótico a pacientes con función hepática deteriorada. También se debe ejercer precaución cuando se administre claritromicina a pacientes con deterioro moderado a severo de la función renal. colchicina: ha habido reportes post-comercialización de toxicidad con la colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en los pacientes de edad avanzada, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. Se han reportado muertes en algunos de dichos pacientes.la administración concomitante de claritromicina y colchicina está contraindicada. Se recomienda precaución en relación con la administración concomitante de claritromicina y triazciobenzodiazepinas, como el triazolam y el midazolam intravenoso.

Se recomienda precaución en relación con la administración concomitante de claritromicina con otros fármacos ototóxicos, especialmente con los aminoglucósidos. Se debe monitorizar la función vestibular y auditiva durante y después del tratamiento. Debido al riesgo de prolongación del intervalo qt, la claritromicina debería ser usada con precaución en pacientes con enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca severa, hipomagnesemia, bradicardia, (<50lpm) o cuando se co-administre con otros productos medicinales asociados a prolongación del intervalo qt. Claritromicina no debe ser usada en pacientes con enfermedad congénita o adquirida documentada de prolongación del intervalo qt o historia de arritmia ventricular. Neumonía: en vista de la resistencia emergente de las cepas de streptococcus pneumoniae a los macrólidos, es importante que se realice la prueba de sensibilidad cuando se prescribe claritromicina para neumonía adquirida en la comunidad. Cuando la neumonía es adquirida en el hospital, la claritromicina debe administrarse en combinación con antibióticos apropiados adicionales. Infecciones de la piel y tejidos blandos de leve a moderada severidad: estas infecciones son causadas con más frecuencia por los staphylococcus aureus y streptococcus pyogenes, los cuales pueden

Este documento es propiedad de Bioquifar Pharmaceutical S.A. Para su uso interno exclusivamente.
LA IMPRESIÓN DE ESTE DOCUMENTO NO TIENE EL CARÁCTER DE ORIGINALIDAD, NO TIENE CONTINUIDAD SU ACTUALIZACIÓN

	ser resistentes a los macrólidos. Por lo tanto, es importante que se realicen las pruebas de sensibilidad. En los casos cuando no se pueden utilizar los antibióticos beta-lactámicos (por ejemplo, alergia), otros antibióticos, como la clindamicina, pueden ser el fármaco de primera elección. Actualmente, se considera que los macrólidos sólo juegan un papel en ciertas infecciones de la piel y tejidos blandos, como las causadas por el corynebacterium minutissimum, acné vulgaris y erisipelas y en casos cuando no se puede utilizar el tratamiento con penicilina.
Reacciones Adversas	En el caso de reacciones severas de hipersensibilidad aguda, como anafilaxia, síndrome de stevens-johnson, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de hipersensibilidad sistémica con eosinofilia (dress, por sus siglas en inglés) debe discontinuarse inmediatamente la terapia con claritromicina y debe iniciarse urgentemente el tratamiento apropiado. Claritromicina debe utilizarse con precaución cuando se administra concurrentemente con medicaciones que inducen la enzima del citocromo cyp3a4. También se debe dar atención a la posibilidad de una resistencia cruzada entre claritromicina y otros fármacos macrólidos, así como a la lincomicina y clindamicina. Inhibidores de la hmg-coa reductasa (estatinas): el uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado. Se debe tener precaución cuando se prescriba claritromicina con otras estatinas. Se ha informado rabdomiólisis en pacientes tratados con claritromicina y estatinas. En situaciones donde el uso concomitante de claritromicina con estatinas no se pueda evitar, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas miopatía, se recomienda la administración de la dosis más baja registrada de la estatina. Puede considerarse el uso de una estatina que no dependa del metabolismo de la cyp3a (por ejemplo fluvastatina). Agentes hipoglucemiantes orales/insulina: el uso concomitante de claritromicina y de agentes hipoglucemiantes orales (como las sulfonilureas) y/o insulina puede resultar en hipoglucemia significativa. Se recomienda un monitoreo cuidadoso de los niveles de glucosa. Anticoagulantes orales: existe un riesgo de hemorragia seria y elevaciones significativas en la relación internacional normalizada (inr, por sus siglas en inglés) y tiempo de protrombina cuando la claritromicina se administra en combinación con warfarina. la inr y los tiempos de protrombina deben monitorearse frecuentemente cuando los pacientes están recibiendo claritromicina y anticoagulantes orales concurrentemente. Los gránulos de claritromicina suspensión oral contienen sacarosa. Pacientes con problemas raros hereditarios de intolerancia a la fructosa, malabsorción de la glucogalactosa o insuficiencia del complejo sacarasa-isomaltasano deberían tomar este medicamento. Cuando sea formulado a pacientes diabéticos la sacarosa debe ser tenida en cuenta.

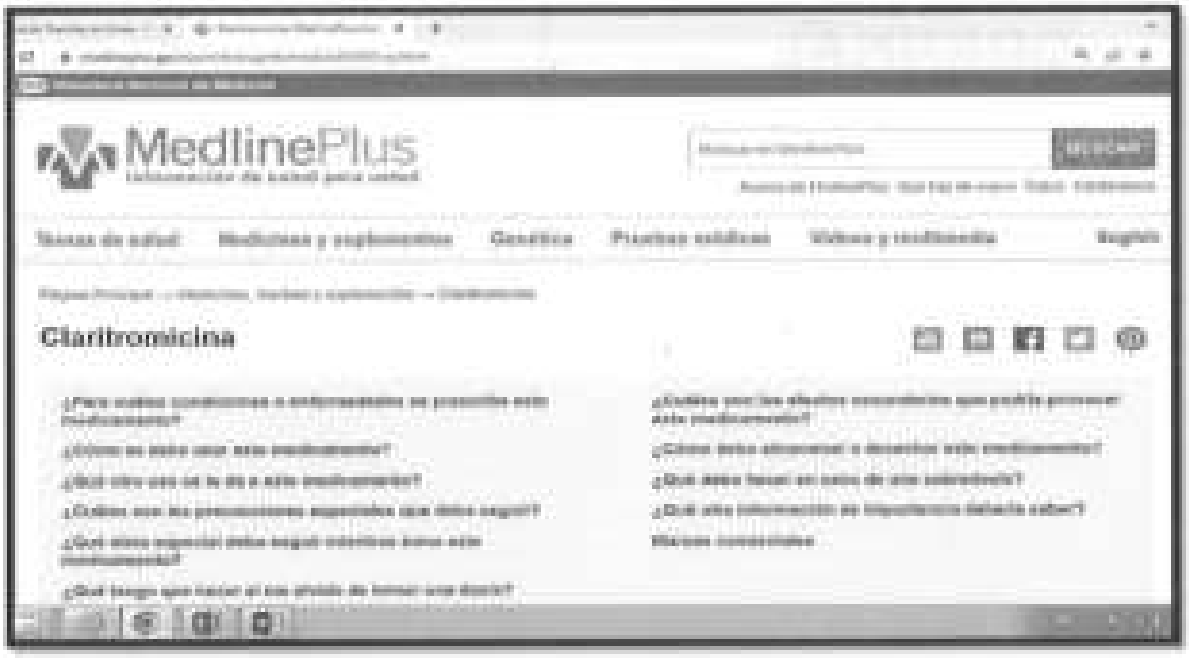
Este documento es propiedad de Bioquifar Pharmaceutica S.A. Para su uso interno exclusivamente.
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN.

Interacciones Medicamentos y otras	La administración concomitante de claritromicina con teofilina, carbamazepina y digoxina refleja aumento de los niveles séricos de estas últimas, por lo que se deben monitorear medicamentos que utilizan el sistema metabólico p-450 como warfarina, triazolam, lovastatina, fenitoina, ya que puede asociarse a un aumento de los niveles séricos de éstos.en pacientes infectados con vih parece que claritromicina interfiere con la absorción de zidovudina oral, elevando concentraciones de ésta, lo que puede evitarse espaciando el intervalo de administración entre una y otra.
Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia	**Embarazo:** No ha sido establecida la inocuidad de claritromicina durante el embarazo y la lactancia. El médico antes de prescribir claritromicina a mujeres embarazadas debe sopesar cuidadosamente los beneficios obtenidos frente al riesgo potencial, especialmente durante los 3 primeros meses de embarazo. **Lactancia:** Claritromicina se excreta por la leche materna, por lo que no debe utilizarse durante la lactancia.
Posología	Según Prescripción Médica.
Condición de venta	Con Formula Facultativa

BIBLIOGRAFIA

https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a692005-es.html

Anexo 1



Este documento es propiedad de Bioquifar Pharmaceutical S.A. Para su uso interno exclusivamente.
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN GARANTIZADA SU ACTUALIZACIÓN.

HISTORIAL

Versión del Cambio	Fecha de Aprobación	Descripción de los Cambios	Quien lo propuso (Nombre y cargo)
N.A	N.A	Creación del documento	N.A
02	17-06-22	Se incluye el soporte bibliográfico correspondiente según la norma APA y se anexa evidencia fotográfica	Lina Marcela Castañeda Director Técnico

ELABORO	REVISO	APROBO
Firma:	Firma:	Firma:
Nombre: Jennifer Sáenz	Nombre: Lina Marcela Castañeda	Nombre: Doris Caballero Monsalve
Cargo: Tecnóloga en Regencia	Cargo: Director Técnico	Cargo: Representante Legal
SELLO ORIGINAL: ORIGINAL	SELLO COPIA:	

Este documento es propiedad de Bioquifar Pharmaceutical S.A. Para su uso interno exclusivamente.
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN.

INFORMACIÓN GENERAL	
NOMBRE DEL MEDICAMENTO	Claritromicina 500 mg
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2020M-0019760
ATC	J01FA09
TITULAR	PROCLIN PHARMA S.A.
FABRICANTE	ANFARM HELLAS S.A.
FORMA FARMACEUTICA	Polvo liofilizado para reconstituir a Solución Inyectable
DIRECCION DEL FABRICANTE	61st Km National Road Athens- Lamia, Cimatario Viotias, 32009, Grecia
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Intravenosa
PRINCIPIO ACTIVO	Claritromicina Lactobionato
TIEMPO DE VIDA ÚTIL	36 meses
MEDICAMENTO DE CONTROL	No

PRESENTACIONES COMERCIALES			
CUM	IUM	CÓDIGO DE BARRAS	PRESENTACIÓN
20165950-01	1C1021181001101	7707342956820	Caja plegadiza con 1 vial de 15 mL en vidrio transparente tipo I, tapón de caucho en clorbutilo, agrafe de aluminio y sello de seguridad flpp off que contiene producto más inserto.
020165950-02	1C1021181001100	7707342957643	Caja plegadiza con 10 viales de 15 mL de vidrio transparente tipo I, tapón de caucho en clorbutilo, agrafe de aluminio y sello de seguridad flpp off que contiene el producto más inserto

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA	
ASPECTO	Polvo Liofilizado blanco a blanquecino en frasco de vial de vidrio incoloro tipo I.

INDICACIONES	Tratamiento de las infecciones causadas por gérmenes sensibles a claritromicina. Dichas infecciones incluyen: - Infecciones del tracto respiratorio inferior (por ejemplo, bronquitis, neumonía). - Infecciones del tracto respiratorio superior (por ejemplo, faringitis, sinusitis). - Infecciones de la piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, celulitis, erisipela). - Infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas debidas a Mycobacterium avium o Micobacterium intracelulare. - Infecciones localizadas debidas a Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, o Mycobacterium Kansasii.
CONTRAINDICACIONES	Hipersensibilidad conocida a los fármacos antibióticos macrólidos o a cualquiera de sus excipientes. La administración concomitante de claritromicina y de cualquiera de los siguientes fármacos está contraindicada: astemizol, cisaprida, pimozida, terfenadina, ya que esto puede resultar en prolongación del QT y arritmias cardiacas incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes. Administración concomitante de claritromicina y alkaloides del ergot (como ergotamina o dihidroergotamina) está contraindicada ya que esto puede resultar en toxicidad por ergot. La administración concomitante de claritromicina con midazolam oral es contraindicada. Claritromicina no debe administrarse a pacientes con historial de prolongación del QT o arritmia cardiaca ventricular, incluyendo torsades de pointes. Claritromicina no debe ser administrada en pacientes con hipokalemia (riesgo de prolongación del tiempo QT), claritromicina no debe ser usada en pacientes que sufren de enfermedad hepática severa en combinación con daño renal. Claritromicina no debe utilizarse concomitantemente con inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas) que son extensamente metabolizados por CYP3A4, (lovastatina y simvastatina), debido al incremento de riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis. La claritromicina y otros inhibidores fuertes de CYP3A4 no deben ser usados concomitantemente con colchicina. Está contraindicada la administración concomitante con ticagrelor o ranolazina.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	El uso de alguna terapia microbiana, como la claritromicina para tratar la infección por H. pylori puede producir resistencia selectiva al medicamento por parte del organismo. El médico no debe prescribir claritromicina a mujeres embarazadas sin sopesar cuidadosamente los beneficios contra el riesgo, particularmente durante los primeros 3 meses de embarazo. El uso a largo plazo puede ser así como otros antibióticos, resultar en colonización con números incrementados de bacterias y hongos no susceptibles. Si ocurren superinfecciones debe instituirse la terapia apropiada. Se aconseja precaución en pacientes con insuficiencia renal severa. Se ha reportado disfunción hepática con claritromicina incluyendo incremento de las enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica con o sin ictericia. Esta disfunción hepática puede ser severa y generalmente es reversible. En algunos casos, se ha reportado insuficiencia hepática con resultado fatal y generalmente se ha asociado con enfermedades serias subyacentes y/o medicaciones concomitantes. Discontinuar inmediatamente la claritromicina si ocurren signos y síntomas de hepatitis como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen sensible. Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antimicrobianos, incluyendo los macrólidos, y puede oscilar en severidad desde leve hasta amenazar la vida. Se ha reportado diarrea asociada con Clostridium difficile (CDAD, por sus siglas en inglés) con el uso de todos los agentes antimicrobianos incluyendo la claritromicina y puede oscilar en severidad desde diarrea leve hasta colitis fatal. El tratamiento con antibacterianos altera la flora normal del colon lo cual puede llevar a crecimiento de C. difficile. La CDAD debe considerarse en todos los pacientes que presentan diarrea luego del uso de antibióticos. Es necesario un historial médico cuidadoso ya que se ha reportado que la CDAD ocurre hasta 2 meses después de la administración de los agentes antibacterianos. Claritromicina se excreta principalmente por el hígado, por lo tanto se debe ejercer precaución en pacientes con función hepática deteriorada. También se debe ejercer precaución cuando se administre a pacientes con deterioro moderado o severo de la función renal. **Colchicina:** Ha habido reportes postcomercialización de toxicidad con colchicina, con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en pacientes de edad avanzada algunos ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. Se ha reportado muertes en algunos de dichos pacientes. La administración concomitante de claritromicina y colchicina está contraindicada. Se recomienda precaución en relación con la administración concomitante de claritromicina y triazolobenzodiazepinas como el triazolam y el midazolam intravenoso. Se recomienda precaución en relación con la administración concomitante de claritromicina con otros fármacos ototóxicos, especialmente con los aminoglucósidos. Se debe monitorizar la función vestibular y auditiva durante y

después del tratamiento. Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT, la claritromicina debería ser usada con precaución en pacientes con enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca severa, hipomagnesemia, bradicardia, (<50 LPM) o cuando se coadministre con otros productos medicinales asociados a prolongación del intervalo QT. Claritromicina no debe ser usada en pacientes con enfermedad congénita o adquirida documentada de prolongación del intervalo QT o historia de arritmia ventricular.

Neumonía: En vista de la resistencia de la cepa de Streptococcos pseudonias a los macrólidos es importante que se realice la prueba de sensibilidad cuando se prescribe claritromicina para neumonía adquirida en la comunidad. Cuando es adquirida en el hospital la claritromicina debe administrarse en combinación con antibióticos apropiados adicionales.

Infecciones de la piel y tejidos blandos de leve a moderada severidad: estas infecciones son causadas con más frecuencias por los Staflococcus aereus y Streptococcus pyrogenes, los cuales pueden ser resistentes a los macrólidos. Por lo tanto es importante que se realicen las pruebas de sensibilidad. En los casos cuando no se pueden utilizar los antibióticos betalactámicos (por ejemplo, alergia) otros antibióticos como la clindamicina, pueden ser el fármaco de primera elección. Actualmente se considera que los macrólidos solo juegan un papel en ciertas infecciones de la piel y tejidos blandos, como las causadas por Corynebacterium minutissimum, acné vulgaris y erisipelas y en casos cuando no se puede utilizar el tratmiento con penicilina.

En el caso de reacciones severas de hipersensibilidad aguda, como anafilaxia, síndrome de stevens-jonhson, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de hipersensibilidad sistémica con eosinofilia (DRESS, por sus siglas en inglés) debe discontinuarse inmediatamente la terapia y debe iniciarse urgentemente el tratamiento apropiado.

Claritromicina debe administrase con precaución cuando se administra concurrentemente con medicaciones que inducen la enzima del citocromo CYP3A4. También se debe dar atención a la posibilidad de una resistencia cruzada entre claritromicina y otros fármacos macrólidos, así como a la lincomicina y clindamicina.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas): El uso concomitante de claritromicina con lovastatina y simvastatina está contraindicado. Se debe tener precaución cuando se prescriba claritromicina con otras estatinas. Se ha informado rabdomiólisis en pacientes tratados con claritromicinma y estatinas. En situaciones donde el uso concomitante de claritromicina con estatinas no se puede evitar, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de miopatía, se recomienda la administración de la dosis más baja registrada de la estatina. Puede considerarse el uso de una estatina que no dependa del metabolismo de la CYP3A

	(por ejemplo fluvastatina) **Agentes hipoglicemiantes orales / insulina:** El uso concomitante de claritromicina y de agentes hipoglucemiantes orales (como las sulfonilureas) y/o insulina puede resultar en hipoglucemia significativa. Se recomienda un monitoreo cuidadoso de los niveles de glucosa. **Anticoagulantes orales:** Existe un riesgo de hemorragia seria y elevaciones significativas en la relación internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés) y tiempo de protrombina cuando la claritromicina se administra en combinación con warfarina. La INR y los tiempos de protrombina deben monitorizarse frecuentemente cuando los pacientes están recibiendo claritromicina y anticoagulantes orales concurrentemente. Agítese bien antes de usar.
ALMACENAMIENTO	Conservar a temperatura inferior a 30°C, en su envase empaque original.

IMAGEN



IMAGEN


CLARITROMICINA
500 mg/ VIAL
POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
VÍA ADMINISTRACIÓN : IV
CONTIENE 1 VIAL
PROCLIN

- **Control de cambios**

VERSIÓN	FECHA	OBSERVACIONES
01	13-07-2021	- Se realiza reestructuración del documento según procedimiento elaboración de documentación del SGC PT-019. - Se realiza cambio del código del documento FT-045-2 por FT-045. - Se adiciona el campo de IUM. - Se adiciona el campo de aspecto. - Se actualiza campo de indicaciones según registro sanitario. - Se actualiza el campo de contraindicaciones según registro sanitario. - Se actualiza campo de precauciones y advertencias según registro sanitario.
02	15-08-2024	Incorporación de la presentación caja por 10 viales.

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
MDapina	JLondoño	F Garcia
Fecha: 15-08-2024 Nombre: Marisol Dapina Cargo: Analista Documental	Fecha: 15-08-2024 Nombre: Javier Londoño Cargo: Jefe de Aseguramiento y Control de Calidad	Fecha: 15-08-2024 Nombre: Fanny Garcia Cargo: Director Técnico

Sello documento controlado:

DOCUMENTO CONTROLADO

Sello copia controlada:

INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO	CÓDIGO: ID-F056

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO TERMINADO
CLARITROMICINA 500 mg TABLETAS RECUBIERTAS

FECHA DE CREACION: 01/08/2017	FECHA DE MODIFICACION: 23/11/2022	VERSIÓN: 03

INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

CÓDIGO Y VERSIÓN DEL CONTENIDO:	ID-FTPT161	01
FORMA FARMACÉUTICA:	Tableta Recubierta	
CONCENTRACIÓN:	500 mg	
EXPEDIENTE:	20251004	
Nº REGISTRO SANITARIO:	INVIMA 2024 M-0021460	
FECHA DE EXPEDICIÓN REGISTRO SANITARIO:	02/05/2024	
FECHA DE VENCIMIENTO REGISTRO:	Indefinida	
MEDICAMENTO ESENCIAL:	Sí	
MEDICAMENTO DE CONTROL:	No	
TIEMPO DE VIDA ÚTIL:	24 meses	
CÓDIGO ATC:	J01FA09	
TIPO DE VENTA:	Bajo fórmula médica	
CÓDIGO PRODUCTO:	0327	
FABRICANTE:	FAREVA VILLA RICA S.A.S.	
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO:	LABORATORIOS LAPROFF S.A.S.	

PRESENTACIONES APROBADAS:	PRESENTACIÓN	CÓDIGO CUM	GTIN/EAN
	IUM 1C1013521009100 Caja plegadiza por 10 tabletas recubiertas en un blíster de PVC Incoloro/Aluminio. Blíster por 10 tabletas recubiertas, con Inserto.	020251004-01	N/A
	IUM 1C1013521009101 Caja plegadiza por 30 tabletas recubiertas en 3 blíster de PVC Incoloro/Aluminio. Blíster por 10 tabletas Recubiertas cada uno, con Inserto.	020251004-02	N/A

COPIA DOCUMENTO EXTERNO
LABORATORIOS LAPROFF S.A.S
FECHA 05-11-2024

	IUM 1C1013521009102 Caja plegadiza por 50 tabletas recubiertas en 5 blíster de PVC Incoloro/Aluminio. Blíster por 10 tabletas recubiertas cada uno, con Inserto. COMERCIAL	020251004-03	7703038984504
	IUM 1C1013521009102 Caja plegadiza por 50 tabletas recubiertas en 5 blíster de PVC Incoloro/Aluminio. Blíster por 10 tabletas recubiertas cada uno, con Inserto. INSTITUCIONAL	020251004-03	7703038988472
	IUM 1C1013521009103 Caja plegadiza por 100 tabletas recubiertas en 10 blíster de PVC Incoloro/Aluminio. Blíster por 10 tabletas recubiertas cada uno, con Inserto.	020251004-04	N/A
	IUM 1C1013521009104 Caja plegadiza por 300 tabletas recubiertas en 30 blíster de PVC Incoloro/Aluminio. Blíster por 10 tabletas recubiertas cada uno, con Inserto.	020251004-05	N/A

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

PRINCIPIO ACTIVO:	Claritromicina
COMPOSICIÓN:	Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Claritromicina
GRUPO ETARIO:	Adultos y niños mayores de 12 años.
POSOLOGÍA:	Según criterio médico
VÍA DE ADMINISTRACIÓN:	Oral
FORMA DE ADMINISTRACIÓN:	Según criterio médico
INDICACIONES:	Tratamiento de las infecciones causadas por gérmenes sensibles a la claritromicina. Sea complementada para cada formulación con las infecciones específicas donde dicha concentración y forma farmacéutica es aplicable, esto con el fin de evitar confusiones y que se utilice una concentración o forma farmacéutica de manera inadecuada. Claritromicina 500 mg tabletas, está indicada para el tratamiento de infecciones debidas a organismos susceptibles. Dichas infecciones incluyen: Infecciones del tracto respiratorio inferior (por ejemplo, bronquitis, neumonía) Infecciones del tracto respiratorio superior (por ejemplo, faringitis, sinusitis)

COPIA DOCUMENTO EXTERNO
LABORATORIOS LAPROFF S.A.S
FECHA 05-11-2024

	Infecciones de la piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, celulitis, erisipela) Infecciones mico bacterianas diseminadas o localizadas debidas a *Mycobacterium avium* o *Micobacterium intracellulare*. Infecciones localizadas debidas a *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, o *Mycobacterium kansasii*. Claritromicina está indicado para la prevención de la infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* en pacientes infectados por VIH con recuentos de linfocitos CD4 menor que o igual a 100/mm^3. Tratamiento de infecciones odontogénicas Claritromicina en presencia de la supresión del ácido también está indicado para la erradicación del *H. Pylori* que resulta en menos recurrencia de úlcera duodenal.
CONTRAINDICACIONES:	Hipersensibilidad conocida a los fármacos antibióticos macrólidos o a cualquiera de sus excipientes. La administración concomitante de claritromicina y de cualquiera de los siguientes fármacos está contraindicada: astemizol, cisaprida, pimozida, terfenadina ya que esto puede resultar en prolongación del QT y arritmias cardiacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, y torsades de pointes. Administración concomitante de claritromicina y los alkaloides del ergot (como ergotamina o dihidroergotamina) está contraindicada, ya que esto puede resultar en toxicidad por ergot. La administración concomitante de claritromicina con midazolam oral es contraindicada. Claritromicina no debe ser administrada a pacientes con historial de prolongación del QT o arritmia cardiaca ventricular, incluyendo torsades de pointes. Claritromicina no debe administrarse a pacientes con hipokalemia (riesgo de prolongación del tiempo QT). Claritromicina no debe ser usada en pacientes que sufren de enfermedad hepática severa en combinación con daño renal. Claritromicina no debe utilizarse concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que son extensamente metabolizados por CYP3A4, (lovastatina o simvastatina), debido al incremento del riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis. La claritromicina (y otros inhibidores fuertes de CYP3A4) no deben ser usados concomitantemente con colchicina. Está contraindicada la administración concomitante con ticagrelor o ranolazina. Alergia a los macrólidos; combinación con los siguientes fármacos: vasocontrictores de alcaloides del cornezuelo de centeno debido al riesgo de ergortismo con posibilidad de necrosis de las extremidades; cisaprida, mizolastina, pimozida y bepridil debido al mayor riesgo de alteraciones del ritmo ventricular, fibrilación ventricular, incluidas las torsades de pointes.
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:	Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática. El uso en embarazo y lactancia requiere de una juiciosa evaluación riesgo-beneficio. Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT, la claritromicina debe ser usada con precaución en pacientes con enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca severa, trastornos electrolíticos proarrítmicos como hipopotasemia, hipomagnesemia, bardicardia (menor de 50 LPM) o cuando se administra con otros medicamentos asociados a prolongación del intervalo QT. Claritromicina no debe ser usada en pacientes con enfermedad congénitas o adquirida de prolongación del intervalo QT o historia de arritmia ventricular. El uso de alguna terapia antimicrobiana, como la claritromicina para tratar la infección por H. Pylori puede producir resistencia selectiva al medicamento por parte del organismo. El médico no debe prescribir claritromicina a mujeres embarazadas sin sopesar cuidadosamente los beneficios contra el riesgo, particularmente durante los primeros tres meses de embarazo. El uso a largo plazo puede, así como otros antibióticos, resultar en colonización con números incrementados de bacterias y hongos no susceptibles. Si ocurren superinfecciones, debe instituirse la terapia apropiada.

COPIA DOCUMENTO EXTERNO
LABORATORIOS LAPROFF S.A.S
FECHA 05-11-2024

Laproff

Se aconseja precaución en pacientes con insuficiencia renal severa.
Se ha reportado disfunción hepática con claritromicina, incluyendo incremento de las enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica, con o sin ictericia. Esta disfunción hepática puede ser severa y generalmente es reversible. En algunos casos, se ha reportado insuficiencia hepática con resultado fatal y generalmente se ha asociado con enfermedades serias subyacentes y/o medicaciones concomitantes. Discontinuar la claritromicina inmediatamente si ocurren signos y síntomas de hepatitis, como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen sensible.
Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo los macrólidos, y puede oscilar en severidad desde leve hasta amenazar la vida. Se ha reportado diarrea asociada con *Clostridium difficile* (CDAD, por sus siglas en inglés) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos incluyendo la claritromicina, y puede oscilar en severidad desde diarrea leve hasta colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual puede llevar a sobrecrecimiento de *C. Difficile*. La CDAD debe considerarse en todos los pacientes que presentan diarrea luego del uso de antibióticos. Es necesario un historial médico cuidadoso ya que se ha reportado que la CDAD ocurre hasta dos meses después de la administración de los agentes antibacterianos.
Claritromicina se excreta principalmente por el hígado. Por lo tanto, se debe ejercer precaución en la administración del antibiótico a pacientes con función hepática deteriorada. También se debe ejercer precaución cuando se administre claritromicina a pacientes con deterioro moderado a severo de la función renal.
- COLCHICINA: ha habido reportes post-comercialización de toxicidad con la colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en los pacientes de edad avanzada, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. Se han reportado muertes en algunos de dichos pacientes.
La administración concomitante de claritromicina y colchicina está contraindicada.
Se recomienda precaución en relación con la administración concomitante de claritromicina y triazolobenzodiazepinas, como el triazolam y el midazolam intravenoso. Se recomienda precaución en relación con la administración concomitante de claritromicina con otros fármacos ototóxicos, especialmente con los aminoglucósidos. Se debe monitorizar la función vestibular y auditiva durante y después del tratamiento. Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT, la claritromicina debería ser usada con precaución en pacientes con enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca severa, hipomagnesemia, bradicardia, (< 50 LPM) o cuando se co-administre con otros productos medicinales asociados a prolongación del intervalo QT. Claritromicina no debe ser usada en pacientes con enfermedad congénita o adquirida documentada de prolongación del intervalo QT o historia de arritmia ventricular.
- NEUMONÍA: en vista de la resistencia emergente de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos, es importante que se realice la prueba de sensibilidad cuando se prescribe claritromicina para neumonía adquirida en la comunidad. Cuando la neumonía es adquirida en el hospital, la claritromicina debe administrarse en combinación con antibióticos apropiados adicionales.
- INFECCIONES DE LA PIEL Y TEJIDOS BLANDOS DE LEVE A MODERADA SEVERIDAD: estas infecciones son causadas con más frecuencia por los *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, los cuales pueden ser resistentes a los macrólidos. Por lo tanto, es importante que se realicen las pruebas de sensibilidad. En los casos cuando no se pueden utilizar los antibióticos beta-lactámicos (por ejemplo, alergia), otros antibióticos, como la clindamicina, pueden ser el fármaco de primera elección. Actualmente, se considera que los macrólidos solo juegan un papel en ciertas infecciones de la piel y tejidos blandos, como las causadas por el *Corynebacterium minutissimum*, acné vulgaris y erisipelas y en casos cuando no se puede utilizar el tratamiento con penicilina. En el caso de reacciones severas de hipersensibilidad aguda, como anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de hipersensibilidad sistémica con

COPIA DOCUMENTO EXTERNO
LABORATORIOS LAPROFF S.A.S
FECHA 05-11-2024

	eosinofilia (DRESS por sus siglas en inglés) debe discontinuarse inmediatamente la terapia con claritromicina y debe iniciarse urgentemente el tratamiento apropiado. Claritromicina debe utilizarse con precaución cuando se administra concurrentemente con medicaciones que inducen la enzima del citocromo CYP3A4. También se debe dar atención a la posibilidad de una resistencia cruzada entre claritromicina y otros fármacos macrólidos, así como a la lincomicina y clindamicina. - INHIBIDORES DE LA HMG-COA REDUCTASA (ESTATINAS): el uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado. Se debe tener precaución cuando se prescriba claritromicina con otras estatinas. Se ha informado rabdomiólisis en pacientes tratados con claritromicina y estatinas. En situaciones donde el uso concomitante de claritromicina con estatinas no se pueda evitar, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas miopatía, se recomienda la administración de la dosis más baja registrada de la estatina. Puede considerarse el uso de una estatina que no dependa del metabolismo de la CYP3A (por ejemplo fluvastatina). - AGENTES HIPOGLUCEMIANTES ORALES/INSULINA: el uso concomitante de claritromicina y de agentes hipoglucemiantes orales (como las sulfonilureas) y/o insulina puede resultar en hipoglucemia significativa. Se recomienda un monitoreo cuidadoso de los niveles de glucosa. - ANTICOAGULANTES ORALES: existe un riesgo de hemorragia seria y elevaciones significativas en la relación internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés) y tiempo de protrombina cuando la claritromicina se administra en combinación con warfarina. La INR y los tiempos de protrombina deben monitorearse frecuentemente cuando los pacientes están recibiendo claritromicina y anticoagulantes orales concurrentemente. - LACTANCIA: debido al contexto infeccioso, se recomienda reemplazar la lactancia materna con la lactancia artificial. - CAPACIDAD PARA CONDUCIR O UTILIZAR MAQUINARIA: no existen datos disponibles sobre los efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Cuando se realizan estas actividades se debe tener en cuenta la posible aparición de efectos adversos tales como mareo, vértigo, confusión y desorientación.
REACCIONES ADVERSAS:	Cefalea, perversión del sabor, disgeusia; insomnio; pérdida de audición (reversible con la interrupción del tto.), tinnitus; dispepsia, náuseas, dolor abdominal; cambios en PFH, erupciones leves de la piel, hiperhidrosis.
INTERACCIONES:	Inhibe el isoenzima CYP3A4 del citocromo 450. Precaución, aumenta concentraciones de: fenitoína, carbamazepina, valproato, ciclosporina, tacrolimús, sirolimús, vinblastina, alprazolam, fluconazol, itraconazol (monitorizar síntomas de aumento o prolongación de efecto), ketoconazol, teofilina, metilprednisolona, cilostazol, digoxina (monitorizar su nivel sérico por aumento de exposición con arritmias graves), sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo (considerar reducir dosis de inhibidores fosfodiesterasa), tolterodina (en metabolizadores pobres de CYP2D6), saquinavir. Niveles plasmáticos disminuidos (aumentan los del metabolito activo, con espectro distinto) por: efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina, rifapentina. Disminuye absorción oral de: zidovudina (espaciar administración). Reducir dosis con: ritonavir, atazanavir; dosis máx. 1.000 mg claritromicina/día; ClCr 30-60 mL/min reducir claritromicina al 50 %, ClCr < 30 mL/min reducir al 75 %. Elevación mutua de niveles séricos con: omeprazol. Riesgo de hipotensión con: bloqueantes de canales de calcio metabolizados por CYP3A4 (verapamilo, amlodipino, diltiazem). Exposición disminuida por: etravirina (considerar alternativas terapéuticas frente a Mycobacterium avium complex).
MECANISMO DE ACCIÓN:	Interfiere la síntesis de proteínas en las bacterias sensibles ligándose a la subunidad 50S ribosomal.
FARMACOCINÉTICA:	La claritromicina se absorbe rápidamente. La biodisponibilidad absoluta de los

COPIA DOCUMENTO EXTERNO
LABORATORIOS LAPROFF S.A.S
FECHA 05-11-2024

	comprimidos de 250 mg es, aproximadamente, del 50 %. No existen indicios de acumulación y el metabolismo no se altera después de la administración de dosis múltiples. La presencia de alimentos en el tracto digestivo no afecta la biodisponibilidad global del fármaco, aunque puede retrasar ligeramente la absorción de este. Se distribuye adecuadamente en todos los tejidos excepto en el SNC, con concentraciones tisulares varias veces superiores a los niveles plasmáticos. Las concentraciones más elevadas se encontraron en pulmón e hígado, donde la relación tejido/plasma (T/P) fue de 10 a 20. A dosis terapéuticas la unión a proteínas plasmáticas es alrededor de un 70 %. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración de la dosis, estando en un rango de 2 o 3 mg/mL con una dosis de 500 mg cada 12 horas. Administrando una dosis de 250 mg cada 12 horas las concentraciones plasmáticas máximas en estado de equilibrio se obtienen a los 2 a 3 días y son aproximadamente 1 mg/mL para claritromicina y 0,6 mg/mL para 14-hidroxi-claritromicína. Con una pauta de tratamiento de 500 mg cada 12 horas, las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio estacionario para claritromicina y el metabolito hidroxilado fueron 2,7-2,9 mg/mL y 0,83-0,88 mg/mL, respectivamente. La vida media oscila de 3 a 4 horas para claritromicina y de 5 a 6 horas para el metabolito, cuando se administra una dosis de 250 mg cada 12 horas de forma continuada. Con la administración de dosis de 500 mg la vida media fue de 4,5 a 4,8 horas para claritromicina y 6,9 a 8,7 para el metabolito. En estado de equilibrio, los niveles del metabolito no aumentan proporcionalmente con la dosis de claritromicina y las vidas medias aparentes de claritromicina y el metabolito hidroxilado tienden a ser mayores con dosis altas, lo que indica un comportamiento farmacocinético no lineal. Se metaboliza fundamentalmente en el hígado. Después de la administración de una dosis única de 250 mg, aproximadamente el 38 % de la dosis se excreta por vía urinaria y el 40 % se elimina por heces. Alrededor del 18 % se excreta por orina sin modificar. En estudios comparativos de biodisponibilidad y farmacocinética de los comprimidos y las presentaciones en suspensión, se ha comprobado que la biodisponibilidad global es similar o ligeramente más alta para la suspensión, siendo el perfil farmacocinético similar en adultos y niños. En pacientes con deterioro de la función renal se modificaron los parámetros farmacocinéticos. La constante de eliminación y la excreción renal disminuyeron en relación con el grado de deterioro renal. Los estudios farmacocinéticos realizados en ancianos demostraron que cualquier efecto observado con la administración de la claritromicina, está relacionado con la función renal y no con la edad.
AJUSTE DOSIS EN INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA:	Según criterio médico
CATEGORÍA DE TOXICIDAD EN EMBARAZO:	La claritromicina está clasificada dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. La claritromicina se excreta por la leche materna.
GRUPO TERAPÉUTICO:	Antibacterianos para uso sistémico
SUBGRUPO TERAPÉUTICO:	Macrólidos
SISTEMA ORGÁNICO:	Antiinfecciosos para uso sistémico
EMPAQUE Y ALMACENAMIENTO:	Almacenar a temperaturas menores de 30 °C en su envase y empaque original.
FOTOSENSIBLE:	No
TERMOLÁBIL:	No
HIGROSCÓPICO:	No
PREPARACIÓN Y CONSERVACIÓN [POST-APERTURA]:	Consumir inmediatamente una vez abierto el blíster.

CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS Y MICROBIOLÓGICAS

COPIA DOCUMENTO EXTERNO
LABORATORIOS LAPROFF S.A.S
FECHA 05-11-2024

DESCRIPCIÓN:	Tableta recubierta, oblonga, biconvexa, lisa por ambas caras de color blanco.	
COLOR:	Blanco	
OLOR	Característico	
IDENTIFICACIÓN:	El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar.	
VALORACIÓN	90,0 % - 110,0 % 450,0 mg/Tab – 550,0 mg/Tab	
DISOLUCIÓN:	No menos de 80 % (Q) de la cantidad declarada de Claritromicina se disuelve en 30 minutos.	
IMPUREZAS ORGÁNICAS:	Impurezas individuales: menos de 1,0 % No más de cuatro impurezas pueden exceder el 0,4 % Impurezas totales menos de 3,5 %	
UNIFORMIDAD DE DOSIS (L1):	Valor de aceptación ≤ 15,0 %	
LÍMITE MICROBIOLÓGICO:	Recuento total de microorganismos aerobios	No mayor a 2.000 UFC/g
	Recuento total combinado de hongos y levaduras	No mayor a 200 UFC/g
	Escherichia coli	Ausente/g

CARACTERÍSTICAS DE MATERIAL DE ENVASE

ENVASE PRIMARIO:	Blíster PVC / Aluminio x 10 tabletas
MATERIAL:	PVC incoloro de 250 micras / Aluminio de 20 micras
COLOR:	PVC: Incoloro – Aluminio: Corresponde con el arte vigente

CARACTERÍSTICAS DE MATERIAL DE EMPAQUE SECUNDARIO

TIPO DE EMPAQUE:	Caja plegadiza x 50 Tabletas.
MATERIAL	Cartulina Graphics GC Maule
COLOR:	Corresponde con el arte vigente
ALTO:	Caja x 50 Tabletas: 6,5 cm +/- 0,1 cm (6,4 cm - 6,6 cm)
ANCHO:	Caja x 50 Tabletas: 8,2 cm +/- 0,1 cm (8,1 cm - 8,3 cm)
PROFUNDIDAD:	Caja x 50 Tabletas: 5,3 cm +/- 0,1 cm (5,2 cm - 5,4 cm)
PESO BRUTO:	Caja x 50 Tabletas: 68,3 g
PESO NETO:	Caja x 50 Tabletas: 48,0 g
TARA:	Caja x 50 Tabletas: 20,3 g

CARACTERÍSTICAS DE EMBALAJE

CANTIDAD EMBALAJE:	Caja x 50 Tabletas: 56 cajas plegadizas
MÁXIMO DE UNIDADES APILABLES:	Caja x 50 Tabletas: 8 cajas corrugadas
PESO BRUTO EMBALAJE:	Caja x 50 Tabletas: 4,3 kg
DIMENSIONES EMBALAJE:	Caja x 50 Tabletas: 37,5 cm de largo x 28,0 cm de ancho x 18,5 cm de alto

BIBLIOGRAFÍA

https://www.vademecum.es/principios-activos-claritromicina-j01fa09
https://www.igb.es/cbasicas/farma/farma04/c069.htm

COPIA DOCUMENTO EXTERNO
LABORATORIOS LAPROFF S.A.S
FECHA 05-11-2024

Laproff

OBSERVACIONES

N/A

CONTROL DE CAMBIOS:

Versión	Motivos del cambio	Responsable del cambio/fecha
00	NA	Leidy Posada 05/09/2024 Diego Ospina 05/09/2024
01	En características de material de empaque secundario se ajusta la especificación de color; se ajustan las cifras decimales de las dimensiones de la caja plegadiza y se modifica el peso bruto y tara del producto terminado. Se completa la información en características de embalaje: máximo de unidades apilables y peso bruto embalaje. Se ajustan dimensiones de caja corrugada de embalaje.	Diego Ospina 24/10/2024

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Leidy P.V 28/10/24 Diego OS 28/10/24	29-10-24 29-10-24	29/10/24
Leidy Posada Jefe de Asuntos Regulatorios **Diego Ospina** Coordinador de Desarrollo de Materia Prima y Material de Envase / Empaque	**Lina Marcela Ruiz.** Jefe de Gestión de Calidad **Jonathan Correa Osorio** Jefe Investigación y Desarrollo	**Carlos Mario García** Director Técnico

COPIA DOCUMENTO EXTERNO
LABORATORIOS LAPROFF S.A.S
FECHA 05-11-2024

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Nombre Genèrico:	CLINDAMICINA CLORHIDRATO
Nombre Comercial:	CLINDAMICINA 300 MG CAPSULAS
Concentraciòn:	300 MG
Titular (es) del Registro Sanitario:	SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA S.A. WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A.
Fabricante(s):	FAREVA VILLA RICA S.A.S. SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
DATOS DEL PRINCIPIO ACTIVO	
Nombre Quimico Especifico:	Methyl 6-amino-7-chloro-6,7,8-trideoxy-N-[(2S,4R)-1-methyl-4-propylprolyl]-1-thio-l-threo-d-galacto-octopyranoside
Formula Molecular:	C18H33ClN2O5S
Peso Molecular:	425.0 g/mol
No de CAS:	18323-44-9
DATOS DEL PRODUCTO TERMINADO	
Indicaciones:	INFECCIONES CAUSADAS POR GÉRMENES SENSIBLES A LA CLINDAMICINA
Contraindicaciones:	HIPERSENSIBILIDAD A LA CLINDAMICINA, RECIÉN NACIDOS, EMBARAZO. ADMINÍSTRESE CON PRECAUCIÓN EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN HEPÁTICA O RENAL. PUEDE PRODUCIR COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA A VECES FATAL
Condiciones de Almacenamiento:	MANTENGASE EN LUGAR SECO A TEMPERATURAS INFERIORES A 30ºC
Registro Sanitario:	INVIMA 2022M-0007090-R2□
Modalidad del Registro Sanitario:	FABRICAR Y VENDER
Vigencia del Registro Sanitario:	23/02/2028
Còdigo ATC:	G01AA10
Presentaciòn Comercial:	CAJA POR 24 CAPSULAS EN BLISTER DE PVC TRANSPARENTE/ALUMINIO
Vida Util:	DOS AÑOS
Condiciòn de Venta:	CON FORMULA FACULTATIVA
Codigo CUM:	019970681-01
Còdigo de Barras:	7705959012939
Elaborado por: Fecha:	Balmiro A. Canedo Barraza 20.02.2023

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO
   CLINDAMICINA 600 mg / 4 mL

2. REGISTRO SANITARIO
   INVIMA 2023M-0018071-R1

3. COMPOSICIÓN
   Cada ampolla de 4 ml contiene: Fosfato de clindamicina equivalente a 600 mg de Clindamicina base.

4. FORMA FARMACÉUTICA
   SOLUCION INYECTABLE

5. VIA DE ADMINISTRACIÓN
   Intramuscular (I.M)
   Intravenosa (I.V)

6. DATOS CLÍNICOS

6.1 Indicaciones terapéuticas

Infecciones causadas por gérmenes sensibles a la Clindamicina.

6.2 Posología y forma de administración

Según criterio médico. Nota: La solución de inyectable de clindamicina no debe administrarse en forma de bolo intravenoso. Justo antes de iniciar. La infusión intravenosa, la solución de clindamicina debe diluirse en solución salina 0.9%, dextrosa al 5% o lactato de ringer.
Según prescripción médica.

6.3 Contraindicaciones y advertencia

Contraindicaciones: hipersensibilidad a la lincomicina, clindamicina o a los componentes del producto. Pacientes con estados diarreicos. Advertencias: Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática, agranulocitosis, trombocitopenia y leucopenia. Contiene alcohol bencílico, asociado a riesgo de toxicidad, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros. Riesgo de colitis pseudomembranosa. No usar en tratamiento de meningitis. No administrar por vía IV a manera de bolo.

6.4 Interacciones

- La Clindamicina posee propiedades bloqueantes neuromusculares y puede potenciar la acción de relajantes musculares no despolarizantes, como los agentes curarizantes (pancuronio, tubocurarina, suxametonio) o los hidrocarburos anestésicos por inhalación (halotano, enflurano, isoflurano, dietiléter). En caso de administración simultánea se debe vigilar estrechamente a los pacientes debido a la posible prolongación del bloqueo neuromuscular. Se ha demostrado antagonismo in vitre· entre clindamicina y eritromicina, motivo por el que habitualmente no se administran ambos antibióticos simultáneamente. Así

mismo, existen datos que sugieren que Clindamicina podría inhibir la actividad bactericida ejercida por los aminoglucósidos. No obstante, ambos antibióticos han sido utilizados simultáneamente en clínica sin que se haya observado una aparente disminución en su actividad.

- Antagonistas de la vitamina K: Se han notificado casos de incremento en los valores de las pruebas de coagulación (TP/INR) y/o sangrado, en pacientes que estaban siendo tratados concomitantemente con clindamicina y un antagonista de la vitamina K (ej. warfarina, acenocumarol, fluindiona). Por tanto, a los pacientes a los que se les esté administrando algún antagonista de la vitamina K deberán realizársela frecuentemente pruebas de coagulación.

6.5 Fertilidad, embarazo y lactancia

Para lactantes y niños mayores, la dosis habitual es de 20 a 40 mg/Kg/día, fraccionada en 3 o 4 dosis iguales por vía intravenosa o intramuscular.

6.6 Reacciones adversas

- Reacciones de hipersensibilidad: Durante el tratamiento con clindamicina la reacción adversa más frecuentemente observada es el rash cutáneo morbiliforme generalizado generalmente de intensidad leve o moderada. Otras reacciones de hipersensibilidad observadas son erupciones macutopapulares, urticaria y· prurito. Raramente - han aparecido casos de eritema multiforme, algunos semejantes al síndrome de Stevens- Johnson. Así mismo, se han observado casos aislados de reacciones anafilactoides.
- Alteraciones de la piel y membranas mucosas: Se han descrito casos de prurito y vaginitis y, raramente, casos de dermatitis exfoliativa.
- Reacciones locales: Se han descrito dolor, induración y absceso estéril después de la inyección intramuscular y tromboflebitis después de la infusión intravenosa. Estas reacciones pueden ser minimizadas o evitadas realizando una inyección intramuscular · profunda y evitando el uso prolongado de catéteres intravenosos.
- Alteraciones hepatobiliares: Se ha descrito ictericia y anormalidades en las pruebas de función hepática.
- Alteraciones hematológicas: Se han comunicado casos de neutropenia (leucopenia) transitoria y eosinofilia así como de agranulocitosis y trombocitopenia. No obstante, la relación entre el tratamiento con Clindamicina y las alteraciones hematológicas previas no se ha podido establecer con claridad.
- Alteraciones renales: Aunque no se ha establecido una relación directa con Clindamicina, se han observado algunos casos de azotemia, oliguria y/o proteinuria que evidencian una disfunción renal.
- Alteraciones cardiovasculares: Raramente se ha dado algún caso de parada cardiopulmonar e hipotensión tras una administración intravenosa demasiado rápida.

6.7 Sobredosis

En caso de sobredosificación, se deberán realizar pruebas de función hepática, renal y recuentos sanguíneos, instaurándose tratamiento sintomático y suspendiendo la

administración del fármaco. La diálisis peritoneal o la hemodiálisis no son efectivas para eliminar el medicamento.

7. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

7.1 Propiedades farmacodinamicas

Clindamicina es un antibiótico del grupo de los lincosánidos, derivado de la lincomicina. Su acción es predominantemente bacteriostática, aunque a dosis elevadas puede ser bactericida frente a organismos altamente sensibles. Clindamicina inhibe la síntesis de proteínas uniéndose a las subunidades SOS de los ribosomas bacterianos y evitando la formación de uniones peptídicas.

Los microorganismos pueden considerarse sensibles si la concentración mínima inhibitoria para Clindamicina no es más de 1,6 mcg/mL, se consideran de sensibilidad intermedia cuando dicho valor es mayor de 1,6 mcg/ml y menor o igual que 4,8 mcg/ml y resistentes si es mayor de 4,8 mcg/ml.

El espectro de actividad in vitro de Clindamicina incluye los siguientes microorganismos
Aerobios Gram-positivos: Staphylococcus aureus y Staphylococcus epidermidís (Incluyendo cepas productoras y no productoras de penicilasa); estreptococos (excepto

Streptococcus faecalis); neumococos; Bacil/us anthracis, Corynebacterium diphtheriae.
Anaerobios Gram-positivos: Eubacterium, Propionibacterium, Actinomyces spp., Peptococcus spo., Peptostreptococcus spp., estreptococos microaerofílicos y muchas cepas de C/ostridium perfringens y C/ostridium tetaní (otras especies de C/ostridium tales como C. sporogenes y C. tertium son resistentes a clindamicina).
Anaerobios Gram-negativos: Fusobacterium spp. (Aunque F. varium es normalmente resistente), Bacteroides spp. (Incluyendo el grupo de B. fragilis y B. melaninogenicus), Veillonella. La mayor parte de las bacterias aerobias Gram-negativas, incluyendo las enterobacterias, son resistentes a cfindamicina. Los hongos, levaduras y virus son también resistentes a clindamicina. Se ha demostrado resistencia cruzada entre clindamicina y lincomicina.

7.2 Propiedades farmacocinetica

Clindamicina se administra por vía parenteral en forma de fosfato. El fosfato de clindamicina es biológicamente inactivo, pero tras la administración parenteral se hidroliza rápidamente a clindamicina base, la forma activa.
Después de la administración intramuscular del equivalente a 300 y 600 mg de clindamicina activa, se alcanzan unas concentraciones séricas máximas de 6 mcg/mL y 9 mcg/mL respectivamente, siendo el Tmax de 3 horas en adultos. En niños, los niveles séricos máximos se alcanzan en 1 hora. Cuando se administran por infusión intravenosa esas mismas dosis, al final de la infusión se obtienen unas concentraciones plasmáticas máximas de 7 mcg/ml y 10 mcg/ml respectivamente.
Clindamicina se une en más de un 90% a proteínas plasmáticas. Se distribuye

ampliamente y con rapidez a los fluidos y tejidos orgánicos, incluyendo el tejido óseo, pero no alcanza el líquido cefalorraquídeo en concentraciones significativas, ni siquiera en presencia de meninges inflamadas.

Difunde a través de la placenta a la circulación fetal y también se excreta en la leche materna. Alcanza concentraciones elevadas en la bilis. Se acumula en leucocitos y macrófagos.

El fosfato de clindamicina desaparece rápidamente del plasma, siendo su promedio de semivida biológica de 6 minutos; sin embargo, la semivida plasmática de eliminación de Ja clindamicina activa es de unas 3 horas en adultos y 2,5 horas en niños. En pacientes con insuficiencia renal o disfunción hepática grave la semivida de eliminación se puede ver incrementada. Otro tanto puede ocurrir en recién nacidos a término o en prematuros, dependiendo de su grado de madurez.

Clindamicina sufre biotransformación hepática, dando lugar a los metabolitos activos N-demetil y sulfóxido y a otros metabolitos inactivo

8. DATOS FARMACÉUTICOS

8.1 Vida útil

2 años a partir de la fecha de fabricación.

8.2 Almacenamiento

Almacenar a temperatura no mayo a 30°C en su encase y empaque original.

8.3 Presentaciones

Plegadiza por 10 ampollas en PEBD por 4mL
Plegadiza por 100 ampollas en PEBD por 4mL

8.4 Fabricante

BIO ESTERIL S.A.S

9. FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN DEL TEXTO

17/03/23

INFORMACIÓN GENERAL	
NOMBRE GENÉRICO	Cloroquina Fosfato 250 mg Tableta.
NOMBRE DE MARCA	No Aplica.
COMPOSICIÓN	Cada Tableta contiene Cloroquina Fosfato 250 mg. Contiene almidón de maíz.
FABRICANTE	Farmatech S.A.
TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN SANITARIA	Humax Pharmaceutical S.A.
REGISTRO SANITARIO O LICENCIA SANITARIA No.	INVIMA 2018M-0007951-R1
EXPEDIENTE N°	19973372
CLASIFICACIÓN SANITARIA	Medicamento.
CÓGIO ATC	P01BA01
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperaturas no mayores de 30 °C en su envase y empaque original.
TIEMPO DE VIDA ÚTIL EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL	Dos años a partir de la fecha de fabricación.
CONDICIÓN DE VENTA	Con fórmula facultativa.
PESO APROXIMADO DEL PRODUCTO ENVASADO	Caja plegadiza por 20 tabletas: 18,00 g Caja plegadiza por 250 tabletas: 176,00 g
PRESENTACIÓN COMERCIAL	**Caja plegadiza por 20 tabletas** en blíster Aluminio/PVC. **Presentación Institucional:** **Caja plegadiza por 100 tabletas** en blíster Aluminio/ PVC. **Caja plegadiza por 250 tabletas** en blíster Aluminio/ PVC. **Caja plegadiza por 1.000 tabletas** en blíster Aluminio/ PVC.

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD		
PRUEBA	**ESPECIFICACIÓN**	**REFERENCIA**
Descripción	Tableta circular, biconvexa, con ranura en una cara, de color blanco.	Interna

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD		
PRUEBA	**ESPECIFICACIÓN**	**REFERENCIA**
Identificación	**A. UV** – Los picos máximos y mínimos de la solución muestra corresponden a los de la solución estándar; el cociente de absorbancia está entre 1,00 y 1,15. **B. Análisis 1:** Se forma un precipitado de color amarillo. **Análisis 2:** El precipitado seco funde entre 205 °C y 210 °C. **C. HPLC** – El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la preparación muestra corresponde al tiempo de retención de Cloroquina Fosfato en el cromatograma de la preparación estándar, según se obtiene en la valoración.	USP Vigente
Valoración	No menos de 93,0% y no más de 107,0% de la cantidad declarada de Cloroquina Fosfato.	
Disolución	**S1:** Ningún valor individual es menor a 80% (Q + 5%) disuelto de la cantidad declarada de Cloroquina Fosfato en 45 minutos. **S2:** El promedio de 12 unidades (S1 + S2) es mayor o igual a 75% (Q) y ningún valor individual es menor a 60% (Q - 15%) disuelto de la cantidad declarada de Cloroquina Fosfato en 45 minutos.	
Uniformidad de unidades de dosificación	**Para 10 tabletas:** El valor de aceptación (AV) es menor o igual que 15,0%. **Para 30 tabletas:** El valor de aceptación (AV) es menor o igual que 15,0% y ningún valor es menor que [1-(0,01)*(L2)]*M y ningún valor es mayor a [1+(0,01)*(L2)]* M.	
Recuento total de microorganismos aerobios	≤ 1.000 ufc /g	
Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras	≤ 100 ufc /g	
Escherichia coli	Ausencia /g	

NOTA: Las pruebas microbiológicas aplican como seguimiento al producto evaluando 3 lotes por año y en estudio de estabilidad según protocolo.

HISTORIAL DE CAMBIOS

VERSIÓN	FECHA	CAMBIO EJECUTADO	ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
1	10-07-2017	Documento nuevo	Ruth Bibiana Quiros, Analista de Desarrollo Farmacéutico	Sebastian Henao, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Carol Veloza, Jefe de Desarrollo Farmacéutico
2	29-11-2019	1. Cambio del logo organizacional alineado al corporativo. 2. Se modifica el título del documento de "Cloroquina fosfato 250 mg tableta recubierta" a "Cloroquina fosfato 250 mg tableta cubierta con película". 3. En la tabla Información General se actualiza el Registro Sanitario, antes: "INVIMA 2008M-0007951", ahora: "INVIMA 2018M-0007951-R1". 4. Según observación #5 en la auditoría de INVIMA para certificación de BPL 2019, se modifica el campo de Referencia en las pruebas microbiológicas, pasa de "Según procedimiento interno POE-CC-010" a "USP Vigente". Soportado en el control de cambios "CC-2019-025". 5. Se adiciona NOTA de cuando aplica el análisis microbiológico, según procedimiento interno POE-CC-010.	Beatriz Quiceno, Analista de Desarrollo Farmacéutico	Sebastian Henao, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	P / Ruth Bibiana Quirós, Analista de Desarrollo Farmacéutico
3	24-04-2020	1. Se actualiza el título del documento de "Cloroquina fosfato 250 mg tableta cubierta con película" a "Cloroquina Fosfato 250 mg tableta". 2. Debido a que al producto ya no lleva cubierta, se elimina la prueba de Solventes Residuales, la cual era necesaria porque el vehículo de cubrimiento era etanol.	Beatriz Quiceno, Analista de Desarrollo de Producto	Derly Marcela González, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Ruth Bibiana Quirós, Coordinador de Desarrollo de Producto
4	21-07-2020	En la especificación de la prueba Descripción, se corrige la forma farmacéutica de "tableta recubierta" a "tableta".	Beatriz Quiceno, Analista de Desarrollo de Producto	Derly Marcela González, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Ruth Bibiana Quirós, Coordinador de Desarrollo de Producto

ELABORÓ		REVISÓ		APROBÓ	
B.Quiceno		**DM.González**		**R.Quirós**	
Nombre:	Beatriz Quiceno	**Nombre:**	Derly Marcela González	**Nombre:**	Ruth Bibiana Quirós
Cargo:	Analista de Desarrollo de Producto	**Cargo:**	Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	**Cargo:**	Coordinador de Desarrollo de Producto
Fecha:	01-07-2020	**Fecha:**	01-07-2020	**Fecha:**	01-07-2020

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

CLOTRIMAZOL

Crema Tópica

Antimicótico Tópico

COMPOSICIÓN

Cada 100 g de Crema Tópica contienen: Clotrimazol 1 g.

MECANISMO DE ACCIÓN

El Clotrimazol es un antifúngico derivado del grupo imidazol. El Clotrimazol impide el crecimiento de hongos actuando a nivel de la síntesis del ergosterol, la cual provoca la alteración estructural y funcional de la membrana citoplasmática, dando lugar a un cambio en la permeabilidad de la membrana que finalmente provoca la lisis celular.

El Clotrimazol es un antifúngico de amplio espectro, con actividad in vitro e in vivo, frente a dermatofitos, levaduras y mohos.

En condiciones de estudio adecuadas, los valores de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para estas especies de hongos están entre 0,062 y -8 µg/ml de substrato. In vitro, el Clotrimazol ha demostrado ser fungistático o fungicida dependiendo de la concentración. Actúa como fungistático a concentraciones iguales a las CMI, y como fungicida cuando estas concentraciones son aproximadamente 5 veces las CMI.

FARMACOCINÉTICA

Sólo se absorben concentraciones intangibles. Las concentraciones séricas resultantes están por debajo del límite de detección (< 10 ng/ml) y no provocan efectos sistémicos.

INDICACIONES

Antimicótico cutáneo.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS

Hipersensibilidad al medicamento.

POSOLOGÍA

Aplicar sobre la zona afectada dos veces al día friccionando. La duración del tratamiento es de 3- 8 semanas dependiendo de las dimensiones y localización de la afección.

REACCIONES ADVERSAS

Presenta adecuada tolerabilidad. Con rara frecuencia: Hipersensibilidad, rash cutáneo, urticaria, ardor, picazón, enrojecimiento, picazón, hinchazón u otro signo de irritación cutánea, en cuyo caso se recomienda consultar con el (la) médico(a).

PRESENTACIÓN COMERCIAL

Clotrimazol Crema Tópica, tubo por 40 g. R.S. INVIMA 2021M-0007192-R1

Fecha emisión: 24/09/2021

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
CLOTRIMAZOL CREMA VAG (FENILSONE) - CO

INFORMACIÓN GENERAL

PRINCIPIO ACTIVO:	CLOTRIMAZOL 1 g
REGISTRO SANITARIO :	INVIMA 2021M-002376-R3
CLASE DE PRODUCTO:	MEDICAMENTO
PAÍS:	COLOMBIA
VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO:	29.09.2026
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO:	LAFRANCOL S.A.S.
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO 2:	N/A
IMPORTADOR:	N/A
TIPO REGISTRO:	FABRICAR Y VENDER
FABRICANTE AUTORIZADO:	LAFRANCOL S.A.S./
CONDICIÓN DE VENTA:	VENTA LIBRE
CLASIFICACIÓN ESPECIAL:	Medicamento esencial

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA:

FORMA FARMACÉUTICA:	CREMA VAGINAL
VIDA ÚTIL:	DOS (2) AÑOS
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	ALMACENESE A NO MAS DE 30°C en su envase y empaque original.

PRESENTACIÓN COMERCIAL:

CJA x 1 TBO x20g +3 APLIC TBO PLAST LAM // IUM: CUM:000021475-06
CJA x 1 TBO x40g +6 APLIC TBO PLAST LAM // IUM: CUM:000021475-08
CJA x 1 TBO x40g +6 APLIC TBO PLAST LAM // IUM: CUM:000021475-08
CJA x 1 TBO x40g +6 APLIC TBO PLAST LAM // IUM: CUM:000021475-08
CJA x 1 TBO x30g +5 APLIC TBO PLAST LAM // IUM: CUM:000021475-07

MUESTRA MÉDICA: N/A

EMBALAJE: De acuerdo a orden del pedido del cliente.

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

ANTIMICÓTICO VAGINAL

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

HIPERSENSIBILIDAD AL CLOTRIMAZOL. ADMINÍSTRESE CON PRECAUCIÓN EN EL PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO

POSOLOGÍA:

SEGÚN PRESCRIPCIÓN MÉDICA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:	VAGINAL
GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO:	ANTIINFECCIOSOS Y ANTISEPT GINECOLÓGICOS/
CÓDIGO ATC:	G01AF02

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
CLOTRIMAZOL CREMA VAG (FENILSONE) - CO

TRANSPORTE:	En vehículos exclusivos para transporte de productos farmacéuticos. No hay riesgos asociados con el transporte del producto. Se recomienda que sean tenidas en cuenta las precauciones necesarias para evitar el maltrato, la contaminación y la exposición del producto a condiciones climáticas externas durante el transporte.
CONDICIONES PARA DEVOLUCIÓN DE PRODUCTOS:	De acuerdo a políticas del Laboratorio y normativa nacional aplicable a este proceso.

ANGLOPHARMA	**DIRECCION TECNICA** **FICHA TECNICA**	
	CLOTRIMAZOL 100 mg TAB	**2022**

FORMA FARMACEUTICA	**: *Tableta***	***VIA DE ADMINISTRACION:***	**Intravaginal**
PRINCIPIO ACTIVO	**: *CLOTRIMAZOL***	***REGISTRO SANITARIO:***	**INVIMA 2022M-0006437-R2**
CONCENTRACIÓN	**: *100 mg/Tab***	***F.VIGENCIA REG:***	**13/09/2027**
CONDICION DE VENTA	**:** OTC **Sin formula médica**	***ESTADO ACTUAL DEL REGISTRO***	**Vigente**
CODIGO ATC	**:** G01AF02	***TIEMPO DE VIDA UTIL:***	**2** Años
FABRICANTE	**: ANGLOPHARMA S.A.**	***TITULAR***	**ANGLOPHARMA S.A.**

PRODUCTO



COMPOSICIÓN
Cada tableta contiene 100 mg de Clotrimazol.

DOSIS
Según criterio medico.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al medicamento.

CONSERVACIÓN
Conservar a temperaturas inferiores a los 30° C, en su envase y empaque originales.

NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE
Caja Por 8, 48 y 250 Tabletas Vaginales En Blíster Aluminio/PVC

PRESENTACIONES DISPONIBLES
CLOTRIMAZOL TAB. VAGINALES 100 mg X 8, 48 y 250 TAB

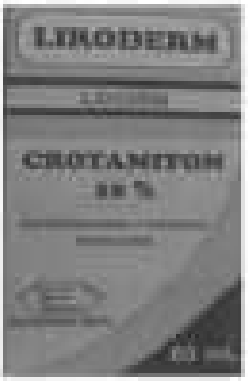
VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO (DURANTE EL PROCESO DE RENOVACIÓN)
Artículo 35 del decreto Ley 019 de 2012.

"ARTÍCULO 35. SOLICITUD DE RENOVACIÓN DE PERMISOS, LICENCIAS O AUTORIZACIONES. Cuando el ordenamiento jurídico permita la renovación de un permiso, licencia o autorización, y el particular la solicite dentro de los plazos previstos en la normatividad vigente, con el lleno de la totalidad de requisitos exigidos para ese fin, la vigencia del permiso, licencia o autorización se entenderá prorrogada hasta tanto se produzca la decisión de fondo por parte de la entidad competente sobre dicha renovación."
www.invima.gov.co/normatividad/normograma.html

INFORMACIÓN GENERAL		
Fecha de revisión (D-M-A)		13/05/2021
Nombre del producto		COLIJECT® 150MG / VIAL
Tipo de producto		Medicamento
Registro Sanitario	**Número**	INVIMA 2020M-0019591
	Vigencia	12/03/2025
	Titular	ASPIRO PHARMA LIMITED
	Fabricante	ASPIRO PHARMA LIMITED
	Importador	SEVEN PHARMA COLOMBIA S.A.S
Principio Activo		Colistimetato de Sodio equivalente a Colistina 150 mg
Composición		Cada vial contiene Colistimetato de Sodio equivalente a Colistina 150 mg
Forma Farmacéutica		Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable
Presentaciones		• Caja plegadiza x 10 viales transparentes incoloros de 10 ml con tapon de caucho de bromobutilo gris y sello de aluminio color verde
Indicaciones/Uso Terapéutico		Colistimetato para inyección está indicado para el tratamiento de infecciones agudas o crónicas debido a cepas sensitivas de ciertos bacilos gram-negativos. Está particularmente indicado cuando la infección es causada por cepas sensibles de pseudomonas aeruginosa. Este antibiótico no está indicado para infecciones debidas a proteus oneisseria.colistimetato para inyección ha demostrado ser clínicamente eficaz en el tratamiento de las infecciones debido a los siguientes organismos gram-negativos: enterobacter aerogenes, escherichia coli, klebsiella pneumoniae, and pseudomonas aeruginosa. Cuando el cultivo y la información de sensibilidad están disponibles, ellos deben ser considerados al seleccionar o modificar la terapia bacteriana. En ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patronesde susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.
Posología		Según prescripción médica
Contraindicaciones y advertencias		**CONTRAINDICACIONES:** El uso del Colistimetato para Inyección está contraindicado para pacientes con una historia de sensibilidad al fármaco o cualquiera de sus componentes. **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:** La dosis máxima diaria no debe exceder 5 mg/Kg/día (2.3mg/lb) con función renal normal. Trastornos neurológicos transitorios pueden ocurrir. Estos incluyen parestesia circumoral o entumecimiento, sensación de hormigueo u hormigueo de las extremidades, prurito generalizado, vértigo, mareos y dificultad en el habla. Por estas razones, los pacientes deben ser advertidos de no conducir vehículos o usar maquinaria peligrosa durante el tratamiento. La reducción de la dosis puede aliviar los síntomas. La terapia no debe ser descontinuada, pero tales pacientes deben ser observados con particular atención. La nefrotoxicidad puede ocurrir y es probable un efecto dosis-dependiente del colistimetato sódico. Estas manifestaciones de nefrotoxicidad son reversibles después de la descontinuación del antibiótico. Sobredosis puede resultar en insuficiencia renal, debilidad muscular y apnea. Paro respiratorio ha sido reportado después de la administración intramuscular de Colistimetato sódico. La Insuficiencia renal aumenta la posibilidad de apnea y bloqueo neuromuscular tras la administración

	de colistimetato sódico. Por lo tanto, es importante seguir las pautas de dosificación recomendado. Diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) ha sido reportado con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Colistimetato para inyección, y puede variar en gravedad desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon que lleva a sobrecrecimiento de *C.difficile*. *C. difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. Cepas productoras de hipertoxinas de *C. difficile* causan aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. La Historia clínica cuidadosa es necesaria, desde que DACD ha sido reportada ocurre sobre los dos meses después de la administración de agentes antibacterianos. Si DACD se sospecha o está confirmada, el uso de antibióticos en curso no dirigidos contra *C. difficile* puede necesitar descontinuarse. Administración de fluídos y electrolitos apropiada, suplemento de proteínas, tratamiento antibiótico para tratar *C. difficile,* y evaluación quirúrgica deben ser instauradas como clínicamente se indique. **Precauciones:** Generales: Desde que Colistimetato para inyección se elimina principalmente por excreción renal, debe ser usado con precaución cuando la posibilidad de falla de la función renal existe. La disminución en la función renal con edad avanzada debe ser considerada. Cuando la falla renal está presente, Colistimetato para inyección puede ser usado, pero la mayor precaución debe establecerse y la dosis debe reducirse en proporción a la extensión de la falla. La administración de cantidades de Colistimetato para inyección en exceso de la capacidad excretora renal llevaría a elevados niveles séricos y puede resultar en daño adicional de la función renal, iniciando un ciclo en el que, si no se reconoce, puede llevar a insuficiencia renal aguda, apagado renal y una concentración adicional del antibiótico a niveles tóxicos en el organismo. A este punto, la interferencia en la transmisión nerviosa en las uniones neuromusculares puede ocurrir y resultar en debilidad muscular y apnea.
Vía de Administración	IV – INTRAVENOSA IM – INTRAMUSCULAR
Tiempo de vida útil	Dos (2) años a partir de la fecha de fabricación. Reconstituido puede mantenerse estable hasta por 7 días almacenado a temperaturas de entre 20 a 25 ºC o temperatura de refrigeración de 2 a 8 ºC.
Condición de Venta	Con formula facultativa
Condiciones de Almacenamiento	Manténgase a temperatura inferior a 30ºc en su envase y empaque original. Una vez reconstituido almacenar a temperaturas de entre 20 a 25 ºC o temperatura de refrigeración de 2 a 8 ºC
CUM	20148396-1
ATC	J01XB01
Código de Barras	8906098725462
Contiene inserto	Si
Otros	
Reconstitución y Dilución	**Reconstitución:** Agregar 2 ml de agua estéril para inyección para obtener una solución de concentración 75 mg/mL de

	Colistimetato. Esta solución es estable por 7 días a temperatura de refrigeración (2 – 8 ºC) y temperatura ambiente (20 – 25 ºC). **Dilución:** Diluir la solución anterior hasta obtener una concentración final de 0.3 mg/mL con cualquiera de las siguientes soluciones, Dextrosa 5% y Cloruro de Sodio 0.9% o Lactato de Ringer. Esta solución es estable por 24 horas almacenada a temperatura ambiente (20 – 25 ºC). Esta inyección no debe utilizarse si contiene partículas visibles después de su reconstitución. Durante la reconstitución agitar suavemente para evitar la formación de espuma.
Estabilidad del producto una vez reconstituido	**Solución reconstituida:** Esta solución es estable por 7 días a temperatura de refrigeración (2 – 8 ºC) y temperatura ambiente (20 – 25 ºC). **Solución diluida:** Esta solución es estable por 24 horas almacenada a temperatura ambiente (20 – 25 ºC).

Identificación del Producto		
NOMBRE COMERCIAL	LIRODERM	
Principio (s) Activo (s)	Crotamiton	
Descripción	Forma: Loción Color: Blanca Olor: Característico	
Forma Farmacéutica	Loción	
Presentación	Frasco por 60 ml	
Envase	Frasco Plástico Pead Blanco, Tapa Blanca de 28 mm	
Empaque	Caja plegadiza en cartulina Maule, reverso blanco. Cyan, magenta, amarillo.	
Dimensiones del Producto	Estuche*Frasco de 60 ml Alto: 11.1 cm Ancho: 4.1 cm Largo: 3.8 cm	
Embalaje	Corrugada por 231 Unidades	
Peso neto	Estuche por 1 Frasco por 60 ml: 10,26 g Corrugada por 231 Unidades: 13,94 kg	
Concentración	10%	
Composición	Cada 100 g de Liroderm Loción contiene: Crotamiton 10 g	
Via de Administración	Toxica.(Externa)	
Vida útil del producto	3 Años.	
Producto estéril	No	
Registro sanitario	INVIMA 2021M-0004395-R2	
Titular	Labquifar Ltda.	
Fabricante	Servicio Técnico Gonher Farmacéutica Ltda.	
Indicaciones	Este medicamento se usa para tratar la sarna. La sarna es una infección cutánea producida por ácaros que se incrustan en la piel. La irritación causada por los ácaros produce picazón y pequeñas ronchas/ampollas llenas de líquido/pus. El crotamitón actúa matando	

Este documento es propiedad de Bioquifar Pharmaceutica S.A. Para su uso interno exclusivamente.
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN.

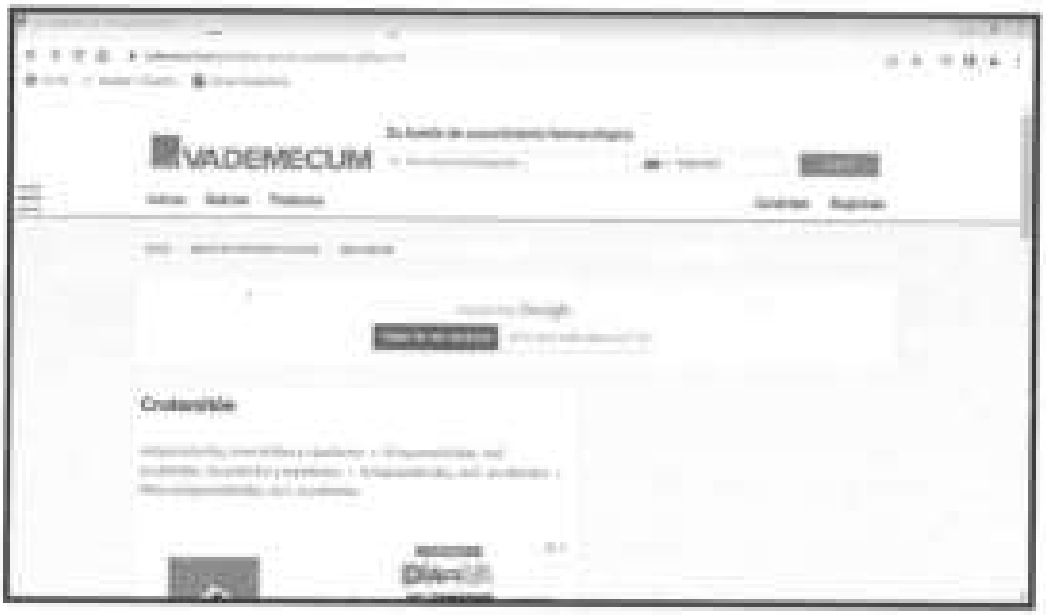
	las bacterias que causan la sarna. También contribuye a aliviar la picazón relacionada con la sarna y otras afecciones cutáneas. El crotamitón pertenece a 2 clases de fármacos: escabicidas y antiartríticos.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a los componentes. No debe usarse en dermatitis vesicular y exudativa aguda. Evítese la aplicación cerca de los ojos.
Precauciones	Antes de usar crotamitón, informe a su médico o farmacéutico si es alérgico a éste o si padece de cualquier otra alergia. Este producto podría contener ingredientes inactivos que pueden causar reacciones alérgicas u otros problemas. Consulte a su farmacéutico para obtener más información. Antes de usar este medicamento, informe a su médico o farmacéutico acerca de su historial médico. Antes de someterse a una cirugía, informe a su médico o dentista de todos los productos que usa (incluidos los medicamentos con o sin receta y los productos herbales).
Reacciones Adversas	Sensación de calor, irritación de la piel, rash, reacciones de hipersensibilidad (alergia) tales como ronchas en la piel, hinchazón, dificultad para respirar, irritación local, sensación de quemadura.
Interacciones Medicamentos y otras	Los efectos de algunos medicamentos pueden cambiar si toma otros medicamentos o productos herbales al mismo tiempo. Esto puede aumentar su riesgo de presentar efectos secundarios graves o puede provocar que sus medicamentos no funcionen correctamente. Estas interacciones con otros medicamentos son posibles, pero no siempre suceden. A menudo, su médico o farmacéutico puede prevenir o manejar interacciones cambiando la forma en que usa sus medicamentos o bajo estricta supervisión médica. Para ayudar a su médico y farmacéutico a proporcionarle el mejor cuidado, asegúrese de informarles sobre todos los productos que usa (incluidos los medicamentos con receta, sin receta y productos herbales) antes de comenzar el tratamiento con este producto. Mientras usa este producto, no empiece, suspenda ni cambie la dosificación de cualquier otro medicamento que esté usando sin la aprobación de su médico. Lleve consigo una lista de todos los productos que usa. Comparta la lista con su médico y farmacéutico para disminuir su riesgo de presentar problemas graves con los medicamentos.
Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia	No hay experiencia para discernir la seguridad del Crotamiton en el embarazo humano. Por lo tanto, no se recomienda su empleo en esta situación, especialmente durante el primer trimestre. No se sabe si el Crotamiton penetra a la leche materna cuando la preparación se aplica tópicamente. Las madres lactando deberán evitar la aplicación en el área de los pezones.
POSOLOGIA	Se aplica como crema o loción al 10% 2 o 3 veces al día; niños menores de 3 años pueden recibir una aplicación diaria.
Condición de venta	Sin Formula Facultativa.

Este documento es propiedad de Bioquifar Pharmaceutica S.A. Para su uso interno exclusivamente.
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN.

BIBLIOGRAFIA

https://www.vademecum.es/principios-activos-crotamiton-p03ax+m1

ANEXO 1



HISTORIAL

Versión del Cambio	Fecha de Aprobación	Descripción de los Cambios	Quien lo propuso (Nombre y cargo)
N.A	N.A	Creación del documento	N.A
02	17-06-22	Se incluye el soporte bibliográfico correspondiente según la norma APA y se anexa evidencia fotográfica	Lina Marcela Castañeda Director Técnico

ELABORO	REVISO	APROBO
Firma: J. Saenz	Firma:	Firma:
Nombre: Jennifer Sáenz	Nombre: Lina Marcela Castañeda	Nombre: Doris Caballero Monsalve
Cargo: Tecnóloga en Regencia	Cargo: Director Técnico	Cargo: Representante Legal
SELLO ORIGINAL: ORIGINAL	SELLO COPIA:	

Este documento es propiedad de Bioquifar Pharmaceutica S.A. Para su uso interno exclusivamente.
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN.

	FICHA TECNICA DE PRODUCTO			F001-PT-003
	PRODUCTO	**DATABIN (DAPTOMICINA) 500 mg POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN**		
	ELABORADO POR: **QF. LAURA CATALINA CORTES** Analista de Asuntos Regulatorios	**REVISADO POR:** **QF. ANDREA MARCELA GARCIA** Coordinadora de Asuntos regulatorios y Calidad	**APROBADO POR:** **QF. STEPHANIE ALBORNOZ** Director Técnico	
	CÓDIGO **FT-DATAB-01**	**FECHA DE APROBACIÓN** 11/10/2021	**FECHA DE REVISIÓN** 10/10/2024	**PÁGINA** 1 de 12

1. INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO			
Marca (nombre Comercial):	DATABIN	**Principio activo (componentes principales):**	Daptomicina
Concentración:	500mg	**Forma farmacéutica (o cosmética):**	Polvo liofilizado para inyección
2. INFORMACIÓN REGISTRO SANITARIO			
Número:	INVIMA 2021M-0020323	**Vigencia:**	17/08/2026
Modalidad:	Importar y vender	**Titular:**	Xinetix Pharma S.A.S.
Fabricante:	Gufic Lifesciences Private Limited.	**Importador:**	Xinetix Pharma S.A.S.
Clasificación producto:	Medicamento	**Vía de administración:**	Intravenosa
ATC:	J01XX09	**Condición de venta:**	Con fórmula facultativa
Vida útil:	24 meses	**Material de envase:**	Vial de vidrio tipo I, tapón de caucho bromobutilo gris, agrafe de aluminio y flip-off
Material de empaque:	Caja de cartulina	**Material de embalaje:**	Cartón corrugado
Indicaciones aprobadas (o usos):	Tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y las partes blandas y de las infecciones sanguíneas (bacteremia) por *Staphylococcus aureus*, incluida la endocarditis infecciosa derecha producida por cepas resistentes o sensibles a la meticilina, en los adultos. Es activo solamente contra las bacterias gram positivas. En las infecciones mixtas en las que se sospecha la participación de bacterias gram-negativas o de ciertos tipos de bacterias anaerobias, Daptomicina debe coadministrarse con uno o varios antibacterianos adecuados.		

Contraindicaciones, precauciones y advertencias:	**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la daptomicina o alguno de sus excipientes. **Precauciones y advertencias:** -Reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad: Se han notificado reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad con el uso de casi todos los antibacterianos, incluido Daptomicina. Si se produce una reacción alérgica a Daptomicina, se debe suspender su administración e instaurar el tratamiento apropiado. - Neumonía: Daptomicina no está indicado para el tratamiento de la neumonía. En los estudios clínicos se ha demostrado que Daptomicina no es eficaz como tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, debido a que se une al factor surfactante pulmonar, con la consiguiente inactivación. - Efectos sobre el músculo esquelético: se han comunicado elevaciones de la creatina-fofoquinasa plasmática, dolores musculares, debilidad y/o rabdomiólisis durante el tratamiento con Daptomicina. Se recomienda: Vigilar a los pacientes que reciben Daptomicina para detectar la aparición de dolor muscular o de debilidad muscular, especialmente en la cara anterior de las extremidades. En pacientes que reciben Daptomicina, determinar la concentración de creatinafosfoquinasa al inicio y a intervalos regulares durante el tratamiento (al menos una vez por semana), y con mayor frecuencia en pacientes que reciben tratamiento concomitante previo reciente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o en aquellos con elevaciones de la creatina-fosfoquinasa que ocurren durante el tratamiento con Daptomicina. En pacientes con disfunción renal se debe monitorear tanto la función renal como la creatina-fosfoquinasa más de una vez por semana. Suspender definitivamente la administración de Daptomicina en los pacientes con signos y síntomas inexplicados de miopatía acompañados de elevaciones de la creatina-fosfoquinasa por encima de 1000U/L (aproximadamente 5 veces mayor que el límite superior del intervalo normal de valores [LSN]), así como en los pacientes asintomáticos con elevaciones considerables de la creatina-fosfoquinasa, superiores a 2000 U/L (=10 × LSN). Considerar la posibilidad de interrumpir temporalmente la administración de medicamentos asociados a rabdomiólisis, como los inhibidores de la hmg-coa reductasa, en los pacientes que reciben Daptomicina. - Neuropatía periférica: los facultativos deben estar atentos a la aparición de signos y síntomas de neuropatía periférica en los pacientes que reciben Daptomicina. No se debe administrar Daptomicina a los pacientes menores de un año porque cabría la posibilidad de que se produjeran efectos musculares,

	neuromusculares o del sistema nervioso (central o periférico) como los observados en perros recién nacidos. - Neumonía eosinofílica: se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes tratados con Daptomicina. En los casos notificados asociados a Daptomicina, los pacientes tenían fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipoxemica, e infiltrados pulmonares difusos o neumonía en organización. Por lo general, la neumonía eosinofílica se manifestaba entre 2 y 4 semanas después del inicio del tratamiento con Daptomicina y cedía al cesar el mismo e instaurar un tratamiento con corticosteroides sistémicos. Se han registrado recidivas de neumonía eosinofílica tras una nueva exposición al medicamento. Los pacientes que padezcan tales signos y síntomas durante el tratamiento con Daptomicina deben ser objeto de una evaluación médica inmediata y debe suspenderse inmediatamente la administración de Daptomicina. Se recomienda un tratamiento con corticoesteroides sistémicos. - Diarrea asociada a Clostridium difficile: se han notificado casos de diarrea asociada a Clostridium difficile con el uso de casi todos los antibacterianos, como Daptomicina. Si se sospecha o se confirma la aparición de tal diarrea, puede que sea necesario retirar el tratamiento con Daptomicina e instituir un tratamiento sustitutivo adecuado, si procede clínicamente. - Persistencia o recidiva de la bacteriemia/endocarditis por S. aureus: se deben realizar hemocultivos repetidos a los pacientes que padezcan una bacteriemia/endocarditis por S. aureus de carácter persistente o recidivante, o cuya respuesta clínica sea insuficiente. Si el hemocultivo da positivo con respecto a S. aureus, debe realizarse un antibiograma para determinar la concentración inhibidora mínima de la cepa aislada mediante un procedimiento convencional. También debe realizarse una evaluación diagnóstica del paciente para descartar la posibilidad de que existan focos ocultos de infección. Puede que sea necesario proceder a intervenciones quirúrgicas apropiadas (p. Ej., desbridamiento, eliminación de prótesis, sustitución de válvulas) o cambiar el tratamiento antibacteriano. - Interacciones farmacológicas y con pruebas analíticas: se ha observado una falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y una falsa elevación del INR (International Normalized Ratio, por sus siglas en inglés) cuando se utilizan como reactivas ciertas tromboplastinas recombinantes para el ensayo. - Microorganismos no sensibles: El uso de antibacterianos puede propiciar la proliferación excesiva de microorganismos no sensibles. En caso de sobreinfección durante la terapia, deben tomarse las medidas apropiadas.

Posología y forma de administración:	Los ensayos clínicos en pacientes utilizaron la perfusión de daptomicina al menos durante 30 minutos. No se dispone de experiencia clínica en pacientes con la administración de daptomicina como una inyección durante 2 minutos. Esta forma de administración únicamente se estudió en voluntarios sanos. Sin embargo, cuando se compara con la misma dosis administrada como una perfusión intravenosa durante 30 minutos no se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética y perfil de seguridad de daptomicina. <u>Posología</u> Adultos - IPPBc sin BSA concurrente: 4 mg/kg de daptomicina administrados una vez cada 24 horas durante 7-14 días, o hasta la desaparición de la infección. - IPPBc con BSA concurrente: 6 mg/kg de daptomicina administrados una vez cada 24 horas. Ver a continuación las recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función renal. Puede ser necesaria una duración del tratamiento superior a 14 días de acuerdo con el riesgo de complicaciones percibido en cada paciente individualmente. - EID conocida o sospechada debido a Staphylococcus aureus: 6 mg/kg de daptomicina administrados una vez cada 24 horas. Ver a continuación las recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función renal. La duración del tratamiento debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles. Daptomicina se administra vía intravenosa en cloruro de sodio al 0,9%. Daptomicina no debe utilizarse más frecuentemente que una vez al día. Los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) se deben medir al inicio del tratamiento y a intervalos regulares (al menos una vez por semana) durante el tratamiento. No se debe administrar daptomicina a pacientes pediátricos de menos de un año debido al riesgo de efectos potenciales sobre el sistema muscular, neuromuscular y/o nervioso (ya sea periférico y/o central) que se observaron en perros neonatos. -Insuficiencia renal: La daptomicina se elimina principalmente a través del riñón. Debido a la experiencia clínica limitada, daptomicina debe utilizarse en pacientes adultos con cualquier grado de deterioro de la función renal (aclaramiento de creatinina CLCr < 80 ml/min) únicamente cuando se considere que el beneficio clínico esperado supera el riesgo potencial. Debe monitorizarse estrechamente la respuesta al

tratamiento, la función renal y los niveles de creatina fosfoquinasa (CPK) en todos los pacientes con cualquier grado de deterioro de la función renal. No se ha establecido la pauta posológica para daptomicina en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Indicación de uso	Aclaramiento de creatinina	Recomendación de dosis
IPPBc sin BSA	> 30 mL/min	4 mg/Kg una vez al día
	< 30 mL/min	4 mg/Kg cada 48 horas
EID o IPPBc asociadas con BSA	> 30 mL/min	6 mg/Kg una vez al día
	< 30 mL/min	6 mg/Kg cada 48 horas

(IPBBc) infecciones complicadas de piel y partes blandas; BSA = bacteriemia por *S. aureus*
1.La seguridad y eficacia del ajuste del intervalo de dosis no se han evaluado en los ensayos clínicos controlados y la recomendación está basada en estudios farmacocinéticos y resultados de modelos farmacocinéticos.
2.El mismo ajuste de dosis, el cual está basado en los datos farmacocinéticos (PK) en voluntarios incluyendo resultados de modelos PK, se recomienda para pacientes adultos con hemodiálisis (HD) o con diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD). Siempre que sea posible, Daptomicina Accord se debe administrar tras haber completado la diálisis en los días de diálisis.

-Insuficiencia hepática: No se precisa un ajuste de la dosis cuando se administra daptomicina a pacientes con deterioro de la función hepática leve o moderado (grado B de Child-Pugh). No se dispone de datos de pacientes con deterioro de la función hepática grave (grado C de Child-Pugh). Por lo tanto, la administración de daptomicina a estos pacientes debe realizarse con cautela.
-Pacientes de edad avanzada: En pacientes de edad avanzada se administrará la dosis recomendada, excepto en aquellos con deterioro de la función renal grave.

Población pediátrica (de 1 a 17 años)

Los regímenes de dosificación recomendados basados en la edad para pacientes pediátricos con IPPBc se muestran a continuación.

Grupo de edad	Indicación	
	IPPBc sin BSA	
	Dosis	Duración de la terapia
12 a 17 años	5 mg/Kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 30 minutos	Durante un máximo de 14 días.
7 a 11 años	7 mg/Kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 30 minutos	
2 a 6 años	9 mg/Kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 60 minutos	
1 a <2 años	10 mg/Kg una vez cada 24 horas por perfusion durante 60 minutos	
IPPBc= infecciones complicadas de la piel y partes blandas; BSA= bacteriemia por *S.aureus*		

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th rowspan="3">Grupo de edad</th><th colspan="2">Indicación</th></tr>
<tr><th colspan="2">IPPBc asociada a BSA</th></tr>
<tr><th>Dosis</th><th>Duración de la terapia</th></tr>
<tr><td>12 a 17 años</td><td>7 mg/Kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 30 minutos</td><td rowspan="4">La duración mínima de Daptomicina para BSA pediátrica debe estar de acuerdo con el riesgo de complicaciones percibido en cada paciente individualmente. Puede ser necesaria una duración de Daptomicina superior a 14 días de acuerdo con el riesgo de complicaciones percibido en cada paciente individualmente. En el estudio para BSA pediátrica la duración media de Daptomicina IV fue de 12 días, con un intervalo de 1 a 44 días. La duración del tratamiento debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.</td></tr>
<tr><td>7 a 11 años</td><td>9 mg/Kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 30 minutos</td></tr>
<tr><td>2 a 6 años</td><td>12 mg/Kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 60 minutos</td></tr>
<tr><td>1 a < 2 años</td><td>12 mg/Kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 60 minutos</td></tr>
<tr><td colspan="3">IPPBc= infecciones complicadas de la piel y partes blandas; BSA= bacteriemia por S.aureus</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Modo de empleo</td><td>Se administra vía perfusión intravenosa durante un período de 30 minutos o vía inyección intravenosa durante un período de 2 minutos. En pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 7 y 17 años, daptomicina se administra vía perfusión intravenosa durante un período de 30 minutos. En pacientes</td></tr>
</table>

	pediátricos con edades comprendidas entre 2 y 6 años, daptomicina se administra vía perfusión intravenosa durante un período de 60-minutos. El producto liofilizado se reconstituye con 10 mL de cloruro de sodio (0,9%), obteniendo una concentración de 50 mg/ml de Daptomicina para perfusión. El producto liofilizado tarda 15 minutos aproximadamente en disolverse. El producto completamente reconstituido tiene un aspecto transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial. La solución diluida es estable hasta por 12 horas a 25°C o 24 horas almacenado a una temperatura de 2-8°C. La dosis y duración del tratamiento debe ser individualizada acorde a la condición clínica del paciente y su respuesta.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar a temperatura de 2-8 °C. Mantener fuera del alcance de los niños.
Interacciones:	La daptomicina sufre poco o ningún metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP450). Es improbable que la daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de medicamentos metabolizados por el sistema P450. Se realizaron estudios de interacción para Daptomicina con aztreonam, tobramicina, warfarina y probenecida. La daptomicina no tuvo efecto sobre la farmacocinética de warfarina o probenecida, ni estos medicamentos alteraron la farmacocinética de daptomicina. La farmacocinética de daptomicina no se vió significativamente alterada por aztreonam. Aunque se observaron pequeños cambios en la farmacocinética de daptomicina y tobramicina durante la administración conjunta mediante perfusión intravenosa durante un periodo de 30 minutos utilizando una dosis de Daptomicina de 2 mg/kg, los cambios no fueron estadísticamente significativos. Se desconoce la interacción entre daptomicina y tobramicina con una dosis autorizada de Daptomicina. Se recomienda precaución cuando Daptomicina se administra conjuntamente con tobramicina. La experiencia con la administración concomitante de Daptomicina y warfarina es limitada. No se han realizado estudios de Daptomicina con anticoagulantes distintos de warfarina. Debe monitorizarse la actividad anticoagulante en pacientes que reciben Daptomicina y warfarina durante los primeros días después de iniciar el tratamiento con Daptomicina. Se dispone de una experiencia limitada en relación con la administración conjunta de daptomicina con otros medicamentos que puedan causar una miopatía (p.ej. inhibidores de la HMG-CoA reductasa). Sin embargo, se produjeron algunos casos de incrementos considerables de la CPK, así como de rabdomiolisis, en pacientes adultos que tomaban alguno de estos medicamentos al mismo tiempo que Daptomicina. Se

	recomienda la interrupción, siempre que sea posible, de la administración de otros medicamentos asociados a miopatía durante el tratamiento con Daptomicina, a menos que los beneficios de la administración conjunta superen a los riesgos. Si no puede evitarse la administración simultánea, los niveles de CPK deben ser medidos más de una vez por semana y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para cualquier signo o síntoma que pueda representar una miopatía. La daptomicina se elimina fundamentalmente por filtración renal, por lo que los niveles en el plasma pueden verse incrementados durante la administración simultánea de medicamentos que reducen la filtración renal (por ej. AINEs e inhibidores de la COX-2). Además, es posible que se produzca una interacción farmacodinámica durante la administración simultánea debido a la suma de los efectos renales. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre daptomicina simultáneamente con cualquier otro medicamento que se sepa que reduce la filtración renal. Durante la farmacovigilancia poscomercialización se han notificado casos de interferencia entre la daptomicina y determinados reactivos usados en algunos ensayos de determinación del tiempo de protrombina/cociente o ratio internacional normalizado (TP/INR). Esta interferencia causa una falsa prolongación del tiempo de protrombina y una elevación del INR. Si se observan desviaciones inexplicables de los valores del TP e INR en pacientes que usan daptomicina, debe pensarse en una posible interacción in vitro en el análisis del laboratorio. La posibilidad de resultados erróneos puede minimizarse tomando muestras para los ensayos del TP o de la INR en un momento en el cual las concentraciones plasmáticas de daptomicina sean mínimas.
Reacciones Adversas:	En los ensayos clínicos, 2011 sujetos adultos recibieron Daptomicina. En estos ensayos, 1221 sujetos recibieron una dosis diaria de 4 mg/kg, de los cuales 1108 eran pacientes y 113 eran voluntarios sanos; 460 sujetos recibieron una dosis diaria de 6 mg/kg, de los cuales 304 eran pacientes y 156 eran voluntarios sanos. En estudios pediátricos, 372 pacientes recibieron Daptomicina, de los cuales 61 recibieron una dosis única y 311 una pauta terapéutica para IPPBc o BSA (dosis diarias de intervalo 4 mg/kg a 12 mg/kg). Se notificaron reacciones adversas (consideradas por el investigador como posible, probable o definitivamente relacionadas con el medicamento) con una frecuencia similar en los tratamientos con daptomicina y comparador. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (frecuencia definida como frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)) son: Infecciones fúngicas, infección del tracto urinario, candidiasis, anemia, ansiedad, insomnio, mareos, cefalea, hipertensión, hipotensión, dolor gastrointestinal y

	abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia, hinchazón y distensión, niveles anormales de la función hepática (aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o fosfatasa alcalina (ALP)), exantema, prurito, dolor del limbo, aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK), reacciones en el lugar de la inyección, pirexia, astenia. Las reacciones adversas notificadas menos frecuentemente, pero más graves, incluyen reacciones de hipersensibilidad, neumonía eosinofílica, erupción cutánea con eosinofilia (ocasionalmente se presenta como neumonía organizativa) y síntomas sistémicos causada por fármacos (DRESS), angioedema y rabdomiólisis.
Propiedades Farmacocinéticas y Farmacodinámicas:	**Grupo farmacoterapéutico**: Antibacterianos para uso sistémico. Otros antibacterianos. ATC: J01XX09 **Propiedades farmacodinámicas:** La daptomicina muestra una actividad bactericida en modelos animales in vitro e in vivo, rápida contra los organismos gram-positivos dependiente de la concentración. En modelos animales, los AUC/CMI (área bajo la curva/ concentración mínima inhibitoria) y las Cmax/CMI (concentración máxima en el suero/concentración mínima inhibitoria) se corresponden con los resultados de eficacia y la previsión de muerte bacteriana in vivo para dosis únicas equivalentes a dosis de 4 mg/kg y 6 mg/kg una vez al día en humanos adultos. **Propiedades farmacocinéticas:** Los datos farmacocinéticos de la daptomicina en voluntarios sanos adultos son, en general, lineales e independientes del tiempo con una dosis diaria única de 4 a 12 mg/Kg administrada mediante perfusión intravenosa de 30 minutos durante un máximo de 14 días. Las concentraciones en estado estacionario se obtienen a partir del tercer día. La daptomicina administrada como una inyección intravenosa durante 2 minutos también muestra una farmacocinética proporcional a la dosis en el intervalo de dosis terapéutico aprobado de 4 a 6 mg/kg. Se demostró una exposición comparable (AUC y Cmax) en voluntarios sanos adultos tras la administración de daptomicina como una perfusión intravenosa durante 30 minutos o como una inyección intravenosa durante 2 minutos. Los estudios con animales mostraron que la daptomicina no se absorbe en cantidades significativas tras la administración oral. **Distribución** El volumen de distribución en el estado estacionario de la daptomicina en sujetos adultos sanos fue aproximadamente de 0,1 l/kg e independiente de la dosis. Los estudios de la distribución tisular realizados en ratas mostraron que la daptomicina parece penetrar mínimamente la barrera hematoencefálica y la

	barrera placentaria tras la administración única y múltiple. La daptomicina se une de forma reversible a las proteínas del plasma humano de manera independiente de la concentración. En voluntarios sanos adultos y en pacientes adultos tratados con daptomicina, la unión a las proteínas fue de media un 90% incluyendo a los sujetos con un deterioro de la función renal. **Metabolismo o Biotransformación** En estudios in vitro se observó que la daptomicina no era metabolizada por las microsomas hepáticas humanos. Los estudios in vitro con hepatocitos humanos indicaron que la daptomicina no inhibe o induce las actividades de las siguientes isoformas humanas del citocromo P450: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Es improbable que la daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de medicamentos metabolizados por el sistema P450. Después de la perfusión de daptomicina marcada con 14C en adultos sanos, la radioactividad plasmática fue similar a la concentración determinada mediante valoración microbiológica. Los metabolitos inactivos se detectaron en orina, determinado por la diferencia entre las concentraciones radioactivas totales y las concentraciones activas microbiológicamente. En un estudio separado, no se observaron metabolitos en plasma y se detectaron en orina pequeñas cantidades de tres metabolitos oxidativos y un compuesto no identificado. No se ha identificado donde se metaboliza. **Eliminación** La daptomicina se excreta principalmente por vía renal. La administración conjunta de probenecid y daptomicina no tiene efecto sobre los datos farmacocinéticos de la daptomicina en los seres humanos, lo que sugiere que la secreción tubular activa de la daptomicina es mínima o inexistente. Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de la daptomicina es de aproximadamente 7 a 9 ml/h/kg y su aclaramiento renal de 4 a 7 ml/h/kg. En un estudio de balance de masas utilizando marcaje radiactivo, se recuperó en la orina, en base a la radiactividad total, el 78% de la dosis administrada, mientras que aproximadamente un 50% de la dosis de daptomicina se recuperó inalterada en orina. Alrededor del 5% del marcaje radiactivo administrado fue excretado en las heces.
Bibliografía	• RegistroSanitarioInvima2021M-0020323. (s.f.). *INVIMA.* Recuperado el 10 de Octubre de 2021 • https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html (s.f.). Recuperado el 10 de Octubre de 2021, de https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/82320/FT_82320.pdf

3. PRESENTACIONES COMERCIALES			
Presentación	**CUM**	**IUM**	**Código de barras**

CAJA X 1 VIAL	020142246-01	1D1036891000100	7709156353277

FICHA TÉCNICA COMERCIAL

DICLOXACILINA 500mg X 200 CAPSULAS COL NI EOF	
Código SAP: 144438	**Versión: 01**

Elaborado por:	Aprobado por:
E.A. Amado Firmado digitalmente por EDWIN AMADO VELASQUEZ Fecha: 2023.09.08 13:17:11 -05'00'	ML Mora Firmado digitalmente por Martha Lucia Mora Ojeda Fecha: 2023.09.13 08:27:48 -05'00'
Nombre: EDWIN AMADO VELASQUEZ **Cargo: INSPECTOR III QA** **Fecha:** Ver firma digital	**Nombre: MARTHA LUCIA MORA OJEDA** **Cargo: JEFE QA- DT(D)** **Fecha:** Ver firma digital

INFORMACIÓN TÉCNICA.	
Marca:	N.A
Forma farmacéutica:	Capsulas Dura
Principios activos:	Dicloxacilina sodica monohidrato
Fabricante:	Manufacturera mundial farmacéutica S.A (MMF)
Peso Promedio	694,9 mg/Cap
Descripción Producto terminado:	Cápsulas tamaño cero con cuerpo de color amarillo y tapa de color naranja que contienen granulado de color blanco.
Condiciones de almacenamiento:	No mayor a 30°C
ATC:	J01CF01

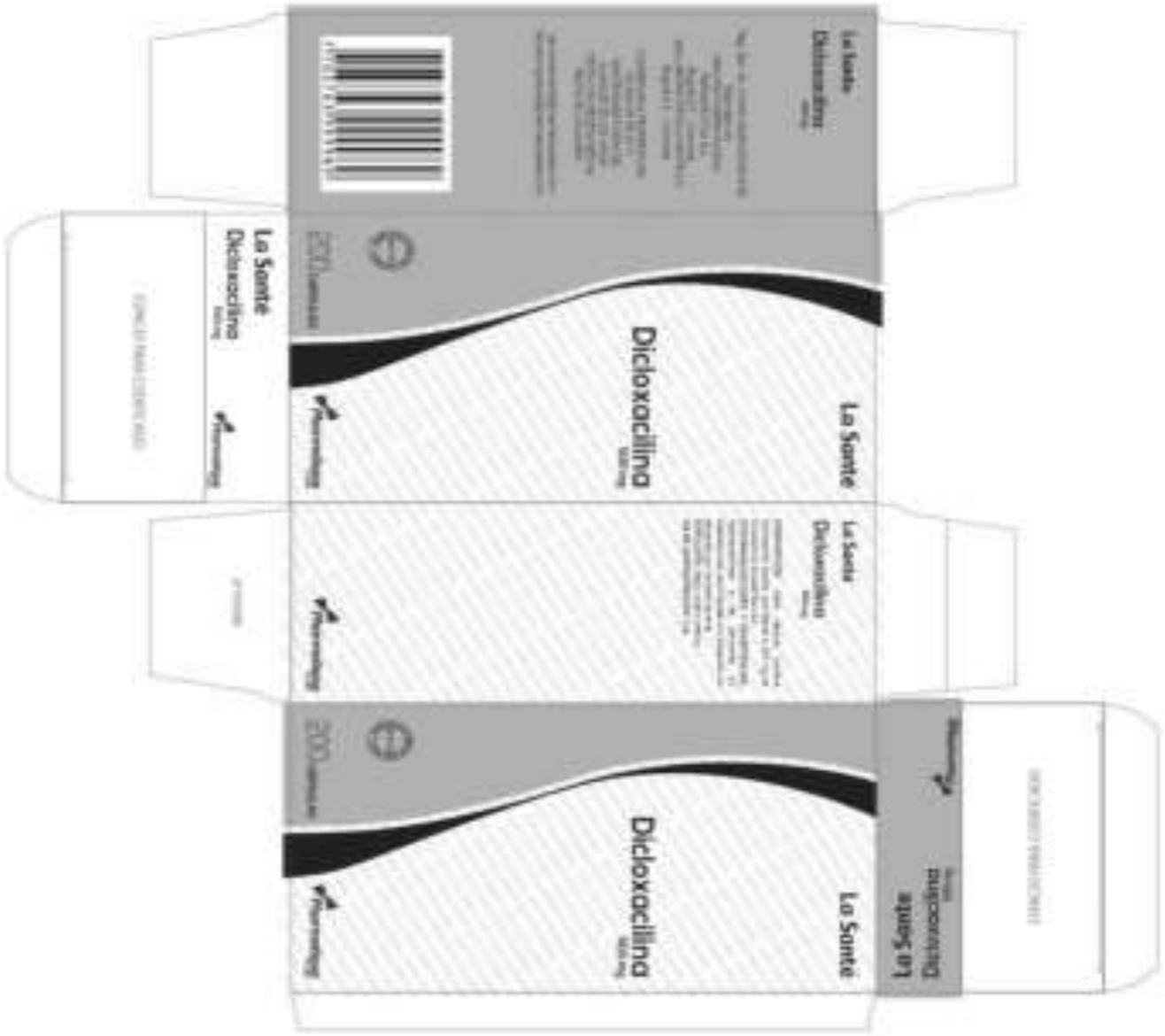
ARTES DEL PRODUCTO

ALUMINIO CYREL COMERCIAL



FICHA TÉCNICA COMERCIAL

ESTUCHE PRESENTACION X 200 CAPSULAS



FICHA TÉCNICA COMERCIAL

INFORMACIÓN REGULATORIA			
Destino	**Registro Sanitario**	**Tiempo de Vida Útil**	**Presentación Comercial**
COLOMBIA EOF	Registro Vigente: INVIMA 2022M-0004619-R2 Registro Agotamiento: INVIMA 2016M-0004619-R1	24 MESES	CAJA x 200 CAPSULAS EN BLISTER TRIFLEX II (PP/ALU/PVC/PVDC) / ALUMINIO
CUM:	019953925-07		

ESPECIFICACIONES DE ENVASE SECUNDARIO	
PARÁMETRO	**ESPECIFICACIÓN**
Dimensiones del estuche	92 x 64 x 164 mm
Código de Barras	7703763999989

ESPECIFICACIONES DE EMBALAJE					
ESTUCHES/ FRASCOS POR CORRUGADO					
Unidades por Corrugado	36				
Capas	**1**		**2**		
Hileras	**7**	**5**	**5**	**1**	
Unidades por Capa	**2**	**2**	**2**	**2**	
Unidades totales por Corrugado	**14**	**10**	**10**	**2**	
EAN 14	17703763999986				
Unidad de Negocio	GENERICO				

Piso	1		2	
Hileras	7	5	5	1
Unidades	2	2	2	2
Total	14	10	10	2

GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Av. El Dorado No. 69B-45 Piso 9
Bogotá, D.C., Colombia
Tel: (571) 427 8686
Fax: (571) 427 8682

PRODUCTO

TRIUMEQ® 50 MG / 600 MG / 300 MG TABLETAS x 30

DATOS GENERALES	
Codigo de Barras (EAN13)	7703363006834
Clasificación	Medicamento
Registro Sanitario No.	INVIMA 2015M-0016583
Fecha de vigencia del registro	03/12/2020
Modalidad del registro	IMPORTAR Y VENDER
Condición de venta	VENTA CON FORMULA FACULTATIVA
División	HOSPITALARIA
Línea	VIH-ANTIVIRALES
DATOS DE PRINCIPIO ACTIVO	
Principio Activo	DOLUTEGRAVIR SODICO / ABACAVIR SULFATO / LAMIVUDINA
Código ATC	J05AR13
Concentración	50 mg / 600 mg / 300 mg
Forma Farmacéutica	TABLETA RECUBIERTA
Vía de administración	ORAL
Producto estéril	No
Franja	NINGUNA
DATOS DE LA PRESENTACIÓN COMERCIAL	
Presentación Comercial	CAJA x 30 TABLETAS RECUBIERTAS
Descipción de la Presentación	Caja x 30 Tabletas recubiertas en Frasco PEAD blanco
Envase	Frasco PEAD blanco
Empaque	Caja de Cartón
CUM	020081132-01
Empaque Estándar	50
ALMACENAMIENTO	
Condiciones de Almacenamiento	ALMACENAR A TEMPERATURA NO MAYOR DE 30 °C, EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL
Producto refrigerado	No
Tiempo de Vida Útil (meses)	24.0
ROLES	
Titular	GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A. CON DOMICILIO EN BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA
Nombre del Fabricante	GLAXO OPERATIONS UK
País De Origen	REINO UNIDO
Importador	GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A. CON DOMICILIO EN BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA

PRODUCTO

DOVATO® 50 mg + 300 mg TABLETAS RECUBIERTAS CON PELÍCULA

DATOS GENERALES	
Codigo de Barras (EAN13)	7703363007091
Clasificación	Medicamento
Registro Sanitario No.	INVIMA 2021M-0020330
Fecha de vigencia del registro	24/08/2026
Modalidad del registro	IMPORTAR Y VENDER
Condición de venta	CON FÓRMULA MEDICA
División	HOSPITALARIA
Línea	VIH-ANTIVIRALES

DATOS DE PRINCIPIO ACTIVO	
Principio Activo	DOLUTEGRAVIR SÓDICO + LAMIVUDINA
Código ATC	J05AR25
Concentración	50mg + 300mg
Forma Farmacéutica	TABLETA RECUBIERTA CON PELICULA
Vía de administración	ORAL
Producto estéril	No
Franja	NINGUNA

DATOS DE LA PRESENTACIÓN COMERCIAL	
Presentación Comercial	CAJA CON UN FRASCO x 30 TABLETAS
Descipción de la Presentación	Caja con frasco opaco, blanco, redondo de polietileno de alta densidad con tapa de seguridad para niños de polipropileno que incluye una capa interior de polietileno sellada por inducción con 30 tabletas recubiertas
Envase	Frasco PEAD con tapa PP tipo child resistant
Empaque	Caja de cartón
CUM	20171830-1
Empaque Estándar	

ALMACENAMIENTO	
Condiciones de Almacenamiento	MANTENER A UNA TEMPERATURA INFERIOR A 30° C EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL
Producto refrigerado	No
Tiempo de Vida Útil (meses)	24.0

ROLES	
Titular	VIIV HEALTHCARE UK LIMITED
Nombre del Fabricante	GLAXOSMITHKLINE LLC, CON DOMICILIO EN ZEBULON, CAROLINA DEL NORTE, ESTADOS UNIDOS
País De Origen	ESTADOS UNIDOS
Importador	GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A. CON DOMICILIO EN BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA

PRODUCTO

TIVICAY® 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS CON PELÍCULA x 30

DATOS GENERALES	
Codigo de Barras (EAN13)	7441026003058
Clasificación	Medicamento
Registro Sanitario No.	INVIMA 2019M-0015552-R1
Fecha de vigencia del registro	05/11/2024
Modalidad del registro	IMPORTAR Y VENDER
Condición de venta	VENTA CON FORMULA FACULTATIVA
División	HOSPITALARIA
Línea	VIH-ANTIVIRALES
DATOS DE PRINCIPIO ACTIVO	
Principio Activo	DOLUTEGRAVIR SODICO
Código ATC	J05AX12
Concentración	50 mg
Forma Farmacéutica	TABLETA CUBIERTA CON PELICULA
Vía de administración	ORAL
Producto estéril	No
Franja	NINGUNA
DATOS DE LA PRESENTACIÓN COMERCIAL	
Presentación Comercial	CAJA CON UN FRASCO x 30 TABLETAS
Descipción de la Presentación	Caja por 1 frasco de PEAD y tapa en PP (polipropileno) tipo child-resistant conteniendo 30 tabletas de Dolutegravir 50 mg
Envase	Caja por 1 frasco de PEAD y tapa en PP (polipropileno) tipo child-resistant
Empaque	Caja de Cartón
CUM	020071938-01
Empaque Estándar	50 unidades
ALMACENAMIENTO	
Condiciones de Almacenamiento	ALMACENAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C, EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL
Producto refrigerado	No
Tiempo de Vida Útil (meses)	24.0
ROLES	
Titular	GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A. CON DOMICILIO EN BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA
Nombre del Fabricante	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poznan Polonia
País De Origen	POLONIA
Importador	GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A. CON DOMICILIO EN BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Nombre Genèrico:	DOXICICLINA
Nombre Comercial:	DOXICICLINA 100 MG TABLETAS
Concentraciòn:	100 MG/TABLETA
Titular del Registro Sanitario:	WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A.
Fabricante:	SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA S.A
DATOS DEL PRINCIPIO ACTIVO	
Nombre Quimico Especifico:	(4S,4aR,5S,5aR,6S,12aS)-4-Dimethylamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxonaphthacene-2-carboxamide monohydrate; 6-Deoxy-5β-hydroxytetracycline monohydrate
Formula Molecular:	C22H24N2O8,H2O
Peso Molecular:	462.5 g/mol
No de CAS:	17086-28-1
DATOS DEL PRODUCTO TERMINADO	
Indicaciones:	INFECCIONES PRODUCIDAS POR GÉRMENES SENSIBLES A LA DOXICICLINA
Contraindicaciones:	HIPERSENSIBILIDAD A LAS TETRACICLINAS, EN TRASTORNOS HEPÁTICOS O RENALES GRAVES, DURANTE EL PERIODO DE FORMACIÓN DEL TEJIDO DENTARIO (ÚLTIMO TRIMESTRE DE EMBARAZO, PERIODO NEONATAL, PRIMERA INFANCIA). ADMINISTRAR EL MEDICAMENTO CON SUFICIENTE CANTIDAD DE AGUA A FIN DE EVITAR LA FORMACIÓN DE ULCERACIÓN ESOFÁGICA.
Condiciones de Almacenamiento:	MANTENGASE EN LUGAR SECO A TEMPERATURAS INFERIORES A 30ºC
Registro Sanitario:	INVIMA 2021M-0004678-R2
Modalidad del Registro Sanitario:	FABRICAR Y VENDER
Vigencia del Registro Sanitario:	10/05/2026
Còdigo ATC:	J01AA02
Presentaciòn Comercial:	INSTITUCIONAL: Caja plegadiza por 100 tabletas en blister PVC ámbar / aluminio en 10 blister, cada blister por 10 tabletas
Vida Util:	TRES AÑOS
Condiciòn de Venta:	CON FORMULA FACULTATIVA
Codigo CUM:	019950177-10
Còdigo de Barras:	7705959885274
Elaborado por: Fecha:	Balmiro A. Canedo Barraza 23/06/2021

INFORMACION GENERAL		
Fecha de revisión (D-M-A)		03-05-2023
Nombre del producto		ESTIVA® 600 mg TABLETAS RECUBIERTAS
Tipo de producto		Medicamento
Registro Sanitario	**Número**	INVIMA 2014M-0015155
	Vigencia	En trámite de renovación
	Titular	HETERO LABS LIMITED. India
	Fabricante	HETERO LABS LIMITED, Unidad III. India
	Importador	SEVEN PHARMA COLOMBIA S.A.S
Principio Activo		Efavirenz
Composición		Cada tableta recubierta contiene Efavirenz 600mg
Forma Farmacéutica		Tableta recubierta
Presentaciones		Comercial : • Caja x 1 frasco de PEAD blanco opaco x 30 tabletas recubiertas. Muestra Medica : • Caja x 1 frasco de PEAD blanco opaco x 30 tabletas recubiertas.
Indicaciones/Uso Terapéutico		Tratamiento combinado antiviral de adultos, adolescentes y niños infectados con el VIH-1.
Posología		Según prescripción médica.
Contraindicaciones y advertencias		Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a cualquiera de sus componentes. No deberá ser administrado concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam o triazolam, porque la competencia por la CYP3A4 del efavirenz podría resultar en inhibición del metabolismo de estos fármacos, y crear el potencial de eventos adversos serios y/ o amenazantes, para la vida. (Ej. Arritmias cardiacas, sedación prolongada o depresión respiratoria) no debe ser utilizado como un agente para tratar el VIH o agregado como un único agente a un régimen que esté fallando. La terapia deberá ser siempre iniciada en combinación con uno o más agentes antirretrovirales a los cuales el paciente no ha sido expuesto previamente. La elección de nuevos agentes antirretrovirales para ser usados en combinación con efavirenz deberá tomar en potencial para resistencia cruzada viral. Virus resistentes emergen rápidamente cuando efavirenz es administrado como monoterapia. Debe evitarse el embarazo en mujeres que usan efavirenz. Precauciones y advertencias: Efavirenz 600mg debe ser tomado con otros medicamentos que actúan contra el virus de VIH. Si el tratamiento con Efavirenz 600mg es iniciado porque su tratamiento actual no ha impedido la multiplicación del virus, otro medicamento que usted no ha tomado anteriormente debe ser iniciado al mismo tiempo. Usted puede seguir transmitiendo el VIH cuando esté tomando este medicamento, por lo que es importante tomar precauciones para evitar infectar a otras personas, ya sea por contacto sexual o transferencia de sangre. Este medicamento no constituye una cura para la infección de VIH, y usted podrá seguir desarrollando infecciones u otras enfermedades asociadas con la enfermedad de VIH. -Si tiene un historial de enfermedad mental, incluyendo depresión o adicción a sustancias tóxicas o alcohol. -Si tiene un historial de convulsiones (crisis o ataques epilépticos -Si usted tiene un historial de enfermedad hepática, incluyendo la hepatitis crónica activa.

	-Signos de mareo, dificultad para dormir, somnolencia, dificultad para concentrarse o sueños anormales. -Cualquier signo de rash cutáneo. -Cualquier signo de inflamación o infección. -Cambios en la grasa corporal. -Problemas con los huesos embarazo, lactancia y fertilidad. Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento con efavirenz 600 mg y durante las 12 semanas siguientes. Usted no debe amamantar a su bebé si está tomando efavirenz 600 mg. Prolongación del intervalo QT.
Vía de Administración	Oral
Tiempo de vida útil	3 años
Condición de Venta	Venta bajo formula medica
Condiciones de Almacenamiento	Almacenar a temperatura menor de 30°C en su envase y empaque original.
CUM	Comercial: • Caja x 30 tabletas: 20063470-1 Muestra Medica: • Caja x 30 tabletas: 20063470-2
ATC	J05AG03
Código de Barras	8903726180914
Contiene inserto	NO
Otros	
N/A	N/A

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Nombre Genèrico:	ERITROMICINA
Nombre Comercial:	ERITROMICINA TABLETAS RECUBIERTAS X 500 MG.
Concentraciòn:	TABLETAS RECUBIERTAS X 500 MG.
Titular del Registro Sanitario:	GENFAR S.A.
Fabricante:	FAREVA VILLA RICA S.A.S.
DATOS DEL PRINCIPIO ACTIVO	
Nombre Quimico Especifico:	Erythromycin A is (2R,3S,4S,5R,6R,8R,10R,11R,12S,13R)-5-(3-amino-3,4,6-trideoxy-N,N-dimethyl-β-d-xylo-hexopyranosyloxy)-3-(2,6-dideoxy-3-C,3-O-dimethyl-α-l-ribo-hexopyranosyloxy)-13-ethyl-6,11,12-trihydroxy-2,4,6,8,10,12-hexamethyl-9-oxotridecan-13-olide
Formula Molecular:	C37H67NO13
Peso Molecular:	733.9 g/mol
No de CAS:	114-07-8
DATOS DEL PRODUCTO TERMINADO	
Indicaciones:	INFECCIONES PRODUCIDAS POR GERMENES SENSIBLES A LA ERTITROMICINA.
Contraindicaciones:	CONTRAINDICACIONES: - HIPERSENSIBILIDAD AL PRINCIPIO ACTIVO O A CUALQUIERA DE SUS EXCIPIENTES - HIPERSENSIBILIDAD A LOS MACRÓLIDOS - INSUFICIENCIA HEPÁTICA GRAVE - PROLONGACIÓN CONGÉNITA O ADQUIRIDA DEL INTERVALO QT - USO CONCOMITANTE DE ERGOTAMINA O DIHIDROERGOTAMINA - USO CONCOMITANTE DE MEDICAMENTOS QUE PROLONGAN EL INTERVALO QT COMO SON ANTI-ARRÍTMICOS, CIERTOS NEUROLÉPTICOS, ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS, TRIÓXIDO DE ARSÉNICO, BUDIPINA, FLUOROQUINOLONAS, ANTIFÚNGICOS Y ANTI MALÁRICOS. - TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO HIDROELECTROLÍTICO, ESPECIALMENTE HIPOPOTASEMIA E HIPOMAGNESEMIA - DURANTE EL TRATAMIENTO CON SIMVASTATINA O ATORVASTATINA SE CONTRAINDICA LA ERITROMICINA. - PACIENTES QUE TOMAN SIMVASTATINA, TOLTERODINA, MIZOLASTINA, AMISULPRIDA, ASTEMIZOL, TERFENADINA, DOMPERIDONA, CISAPRIDA, PIMOZIDA, ERGOTAMINA Y/O DIHIDROERGOTAMINA. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: - EN PACIENTES CON TRASTORNOS DISPÉPTICOS. - HA HABIDO INFORMES QUE SUGIEREN QUE LA ERITROMICINA NO LLEGA AL FETO EN CONCENTRACIONES ADECUADAS PARA PREVENIR LA SÍFILIS CONGÉNITA. LOS BEBÉS NACIDOS DE MUJERES TRATADAS DURANTE EL EMBARAZO CON ERITROMICINA ORAL PARA SÍFILIS TEMPRANA DEBEN SER TRATADOS CON UN RÉGIMEN DE PENICILINA APROPIADO. HA HABIDO INFORMES DE QUE LA ERITROMICINA PUEDE AGRAVAR LA DEBILIDAD DE LOS PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS. - ERITROMICINA INTERFIERE CON LA DETERMINACIÓN FLUOROMÉTRICA DE CATECOLAMINAS URINARIAS. DAÑO HEPÁTICO: SE HAN REPORTADO CASOS DE DISFUNCIÓN HEPÁTICA QUE INCLUYE ELEVACIÓN DE ENZIMAS, HEPATOMEGALIA Y HEPATITIS COLESTÁSICA CON O SIN ICTERICIA.

Contraindicaciones:	LOS PACIENTES DEBEN SER INFORMADOS SI PRESENTAN SIGNOS Y SÍNTOMAS DE ENFERMEDAD HEPÁTICA COMO PÉRDIDA DE APETITO, ICTERICIA, COLURIA, PRURITO Y SENSIBILIDAD EPIGÁSTRICA. LA ERITROMICINA SE EXCRETA PRINCIPALMENTE POR EL HÍGADO, POR LO QUE SE DEBE TENER PRECAUCIÓN EN LA ADMINISTRACIÓN DEL ANTIBIÓTICO A PACIENTES CON DISFUNCIÓN HEPÁTICA LEVE O MODERADA O RECIBIENDO CONCOMITANTEMENTE AGENTES POTENCIALMENTE HEPATOTÓXICOS. CON POCA FRECUENCIA, SE HA REPORTADO DISFUNCIÓN HEPÁTICA, INCLUYENDO AUMENTO DE ENZIMAS HEPÁTICAS Y/O HEPATITIS COLESTÁSICA, CON O SIN ICTERICIA, CON EL USO DE ERITROMICINA. SE CONTRAINDICA EN DISCUSIÓN HEPÁTICA SEVERA. ENFERMEDAD ASOCIADA A CLOSTRIDIUM DIFFICILE EL USO DE ERITROMICINA, PUEDE CONDUCIR AL DESARROLLO DE COLITIS CON FORMACIÓN DE PSEUDOMEMBRANAS, COMO RESULTADO DE LA COLONIZACIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE. ASOCIADA A DIARREA DE SEVERIDAD VARIABLE CON COLITIS FATAL. EN CASO DE PRESENTARSE DIARREA, SE DEBE DISCONTINUAR EL TRATAMIENTO CON ERITROMICINA E INICIAR COLESTIRAMINA ORAL. EN CASOS DE DIARREA MODERADA A SEVERA ES APROPIADO INICIAR TERAPIA ANTI BACTERIAL EFECTIVO CONTRA CLOSTRIDIUM DIFFICILE. LOS MEDICAMENTOS QUE DISMINUYEN EL PERISTALTISMO COMO SON OPIÁCEOS Y DIFENOXILATO CON ATROPINA PUEDEN PROLONGAR O EMPEORAR EL CUADRO, POR LO TANTO, NO DEBEN SER USADOS. DEBE CONSIDERARSE CDAD EN TODOS LOS PACIENTES QUE PRESENTEN DIARREA DESPUÉS DEL USO DE ANTIBIÓTICOS. ES NECESARIA UNA HISTORIA CLÍNICA, YA QUE CDAD PUEDE PRODUCIRSE DESPUÉS DE DOS MESES CON EL TRATAMIENTO DE AGENTES ANTIBACTERIANOS. PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT LA PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT Y EL DESARROLLO DE ARRITMIAS VENTRICULARES (ALGUNAS CON DESENLACE FATAL), INCLUYENDO TAQUICARDIA VENTRICULAR (TORSADES DE POINTES), HAN SIDO REPORTADAS CON LA ADMINISTRACIÓN DE ERITROMICINA, POR LO TANTO, SU USO, ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON ALTO RIESGO DE ARRITMIA CARDIACA. LOS ADULTOS MAYORES SON MÁS SUSCEPTIBLES A DESARROLLAR EFECTOS SOBRE EL INTERVALO QT ASOCIADOS AL MEDICAMENTO. DEBE HACERSE MONITOREO CERCANO A ESTOS PACIENTES. LOS PACIENTES QUE RECIBEN ERITROMICINA DE FORMA CONCOMITANTE CON MEDICAMENTOS QUE CAUSAN PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT TAMBIÉN DEBEN SER MONITOREADOS CUIDADOSAMENTE. EL USO CONCOMITANTE DE ERITROMICINA CON ALGUNO DE ESTOS MEDICAMENTOS ESTÁ CONTRAINDICADO. ES IMPORTANTE ADVERTIR SOBRE LA APARICIÓN DE PALPITACIONES, MAREO O SINCOPE DURANTE EL TRATAMIENTO CON ERITROMICINA. SE RECOMIENDA LA REALIZACIÓN DE ELECTROCARDIOGRAMA PARA EN CASO DE SOSPECHARSE UNA ARRITMIA. LOS TRASTORNOS HIDROELECTROLÍTICOS AUMENTAN LA PROBABILIDAD DE PRESENTAR UNA ARRITMIA CARDÍACA. EN CASO DE QUE EL PACIENTE PRESENTE DICHOS FACTORES DE RIESGO (MANEJO CON DIURÉTICOS, VÓMITO, DIARREA, USO DE INSULINA, ENFERMEDAD RENAL), ES NECESARIO REALIZAR UN BALANCE HIDROELECTROLÍTICO ADECUADO. RABDOMIOLISIS LA PRESENCIA DE RABDIOMIOLISIS CON O SIN DAÑO RENAL, HA SIDO REPORTADA EN PACIENTES QUE RECIBIERON ERITROMICINA CONCOMITANTEMENTE CON SIMVASTATINA, LOVASTATINA O ATORVASTATINA.

Contraindicaciones:	POR LO TANTO, EL USO DE ESTAS MEDICINAS CON ERITROMICINA ESTÁ CONTRAINDICADO. LOS PACIENTES QUE ESTÉN RECIBIENDO MANEJO CON ESTATINAS Y ERITROMICINA DE MANERA CONCOMITANTE, PUEDEN SER GUIADOS POR EL MÉDICO TRATANTE, EN LA IDENTIFICACIÓN DE SIGNOS DE MIOPATÍA COMO SON DEBILIDAD MUSCULAR INEXPLICABLE U COLURIA. EN CASO DE PRESENTARSE MIOPATÍA, DEBE SUSPENDERSE INMEDIATAMENTE EL MANEJO CON ESTATINAS. SE HAN REPORTADO CASOS DE AGRAVAMIENTO DE LA DEBILIDAD EN PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS QUE RECIBEN ERITROMICINA. REACCIONES ADVERSAS: CON LA ADMINISTRACIÓN DE ERITROMICINA, PUEDEN OCURRIR REACCIONES ALÉRGICAS SEVERAS COMO EL ERITEMA MULTIFORME, SÍNDROME DE STEVEN JOHNSON, NECRÓLISIS TOXICA EPIDÉRMICA (ESPECIALMENTE EN NIÑOS DE TODAS LAS EDADES), COMO TAMBIÉN EDEMA ANGIONEURÓTICO O ANAFILAXIA. ALERGIAS CRUZADAS EN PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD A LOS MACRÓLIDOS PUEDEN EXISTIR, POR LO TANTO, SI SE CONOCE HIPERSENSIBILIDAD A LOS MACRÓLIDOS O SUSTANCIAS RELACIONADAS, SE DEBE TENER ESPECIAL PRECAUCIÓN. ANTE LA PRESENCIA DE SIGNOS DE HIPERSENSIBILIDAD, SE DEBE SUSPENDER INMEDIATAMENTE EL TRATAMIENTO CON ERITROMICINA E INICIAR MANEJO SINTOMÁTICO DE EMERGENCIA. SE HAN REPORTADO CASOS DE PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA AGUDA GENERALIZADA (AGEP POR SUS SIGLAS EN INGLÉS) CON EL USO DE MACRÓLIDOS, POR LO TANTO, DEBE DISCONTINUARSE LA TERAPIA EN CASO DE PRESENTARSE E INICIAR MANEJO MÉDICO APROPIADO PARA CONTROL DE LOS SÍNTOMAS. TRATAMIENTO PROLONGADO O FRECUENTE EL CRECIMIENTO BACTERIANO O FÚNGICO PUEDE OCURRIR EN CASOS DE TRATAMIENTOS PROLONGADOS O FRECUENTES CON ERITROMICINA. EN CASO DE PRESENTARSE INFECCIONES RESISTENTES A ERITROMICINA, DEBE SUSPENDERSE EL TRATAMIENTO E INICIAR EL MANEJO ADECUADO. EN CASO DE TRATAMIENTOS MAYORES A 3 SEMANAS, SE RECOMIENDA REALIZAR HEMOGRAMA, PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA Y RENAL DE MANERA REGULAR. TRASTORNOS OCULARES EXISTE UN RIESGO DE DESARROLLAR ALTERACIONES VISUALES EN PACIENTES QUE RECIBEN ERITROMICINA Y QUE PRESENTAN UNA ALTERACIÓN EN EL METABOLISMO DE CAUSAS GENÉTICAS COMO ES LA NEUROPATÍA ÓPTICA HEREDITARIA DE LEBER (LHON) Y LA ATROFIA ÓPTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE. NEUMONÍA DEBIDO A LA RESISTENCIA COMÚN DEL STREPTOCOCCO PNEUMONIAE A LOS MACRÓLIDOS, LA ERITROMICINA NO DEBE SER TENIDA EN CUENTA COMO PRIMERA ELECCIÓN EN EL TRATAMIENTO DE NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD. EN NEUMONÍA NOSOCOMIAL, LA ERITROMICINA DEBE SER USADA EN COMBINACIÓN CON OTRA TERAPIA ANTIMICROBIANA. ADICIONALMENTE LA ERITROMICINA NO SE CONSIDERA DE ELECCIÓN EN EL MANEJO DE PACIENTES EN ESTADO CRÍTICO. CUANDO ESTE INDICADA LA REALIZACIÓN DE PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS SE DEBE USAR EN COMBINACIÓN CON OTRA TERAPIA ANTIMICROBIANA. VÓMITO Y DIARREA EL USO DE ERITROMICINA PUEDE OCASIONAR DIARREA Y VÓMITO. POR LO ANTERIOR, LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO Y OTROS CONCOMITANTES PUEDE VERSE COMPROMETIDA.

Contraindicaciones:	ADULTOS MAYORES SE DEBE TENER ESPECIAL PRECAUCIÓN POR EL RIESGO DE PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT. POBLACIÓN PEDIÁTRICA PARA EVITAR DAÑO HEPÁTICO POR SOBREDOSIS EN NIÑOS Y BEBES, LA DOSIS DEBE SER DEPENDIENTE DEL CUADRO CLÍNICO Y CURSO DE LA ENFERMEDAD. SE HAN NOTIFICADO CASOS DE ESTENOSIS PILÓRICA HIPERTRÓFICA INFANTIL (IHPS) QUE OCURREN EN LOS BEBÉS DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON ERITROMICINA. EN UNA COHORTE DE 157 RECIÉN NACIDOS QUE RECIBIERON ERITROMICINA PARA LA PROFILAXIS DE LA TOS FERINA, SIETE RECIÉN NACIDOS (5%) DESARROLLARON SÍNTOMAS DE VÓMITO NO BILIOSO O IRRITABILIDAD CON LA ALIMENTACIÓN Y POSTERIORMENTE SE DIAGNOSTICARON COMO TENIENDO IHPS QUE REQUIERE PILOROMIOTOMÍA QUIRÚRGICA. DADO QUE LA ERITROMICINA PUEDE SER UTILIZADA EN EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES EN LOS BEBÉS QUE ESTÁN ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD O MORBILIDAD SIGNIFICATIVA (TALES COMO LA TOS FERINA O CLAMIDIA TRACHOMATIS), EL BENEFICIO DE LA TERAPIA DE LA ERITROMICINA DEBE SOPESARSE FRENTE AL RIESGO POTENCIAL DE DESARROLLAR IHPS. LOS PADRES DEBEN SER INFORMADOS A CONTACTAR CON SU MÉDICO SI SE PRESENTA VÓMITO O IRRITABILIDAD CON LA ALIMENTACIÓN COMO VOMITO O IRRITABILIDAD. EFECTOS SOBRE LABORATORIO EL TRATAMIENTO CON ERITROMICINA INTERFIERE CON LA DETERMINACIÓN FLUORIMÉTRICA DE CATECOLAMINAS URINARIAS. ADVERTENCIA SOBRE EXCIPIENTES: ERITROMICINA 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS CONTIENE LACTOSA. LOS PACIENTES CON INTOLERANCIA HEREDITARIA A GALACTOSA, INSUFICIENCIA DE LACTASA DE LAPP (INSUFICIENCIA OBSERVADA EN CIERTAS POBLACIONES DE LAPONIA) O MALABSORCIÓN DE GLUCOSA O GALACTOSA NO DEBEN TOMAR ESTE MEDICAMENTO. FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA: NO HAY ESTUDIOS ADECUADOS Y BIEN CONTROLADOS EN MUJERES EMBARAZADAS. SIN EMBARGO, ESTUDIOS EN HUMANOS HAN REPORTADO MALFORMACIONES CARDIOVASCULARES DESPUÉS DE LA EXPOSICIÓN A LOS MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ERITROMICINA DURANTE EL EMBARAZO TEMPRANO. SE HA INFORMADO QUE LA ERITROMICINA HA CRUZADO LA BARRERA PLACENTARIA EN HUMANOS, PERO LOS NIVELES PLASMÁTICOS SON GENERALMENTE BAJOS. HA HABIDO REPORTES QUE INDICAN QUE LA EXPOSICIÓN DE LA MADRE A ANTIBIÓTICOS EN LAS 7 SEMANAS PREVIAS AL ALUMBRAMIENTO PUEDE ESTAR ASOCIADA A UN MAYOR RIESGO DE ESTENOSIS PILÓRICA HIPERTRÓFICA. LA ERITROMICINA SE EXCRETA EN LA LECHE MATERNA. DEBE TENERSE PRECAUCIÓN CUANDO SE ADMINISTRA ERITROMICINA A MADRES LACTANTES DEBIDO A LOS REPORTES DE ESTENOSIS PILÓRICA HIPERTRÓFICA EN LOS NIÑOS. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS: NO SE HA REPORTADO NINGUNO.
Condiciones de Almacenamiento:	MANTENGASE EN LUGAR SECO A TEMPERATURAS INFERIORES A 30ºC
Registro Sanitario:	INVIMA 2022M-0017370-R1
Modalidad del Registro Sanitario:	FABRICAR Y VENDER
Vigencia del Registro Sanitario:	29.09.2027

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Còdigo ATC:	J01FA01
Presentaciòn Comercial:	CAJA POR 50. Caja por 50 tabletas recubiertas en 5 blíster PVC TRANSPARENTE/ALUMINIO por 10 tabletas cada uno.
Còdigo CUM	020099136-13
Vida Util:	2 AÑOS
Condiciòn de Venta:	CON FORMULA FACULTATIVA
Còdigo IUM	020099136-07
Còdigo de Barras:	7702605180752
Elaborado por:	Maria Paola Torres
Fecha:	24/03/2023

Norstray & Nuart

Ficha Técnica

Ertapenem Sódico 1g



Composición

Componente	Cantidad fórmula para 1000mg	Composición (%, w/w)
Principio Activo		
Ertapenem Sódico	1046 mg	81.0
Excipientes		
Bicarbonato de sodio	175 mg	13.5
Hidróxido de sodio	71 mg	5.5

Forma farmaceutica

Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable.

Vía de administración

Intramuscular
Intravenosa

Vida útil

24 meses siempre y cuando se cumplan las condiciones de almacenamiento.

Actividad

Antibiótico ß-lactámico de amplio espectro, con actividad antimicrobiana frente a una gran variedad de microorganismos, entre los que se incluyen:

Microorganismos habitualmente sensibles		
Aerobios grampositivos	**Aerobios gramnegativos**	**Anaerobios**
· *Estafilococos sensibles a meticilina (incluidos Staphylococcus aureus)** · *Streptococcus agalactiae** · *Streptococcus pneumoniae*†* · *Streptococcus pyogenes*	· *Citrobacter freundii* · *Enterobacter aerogenes* · *Enterobacter cloacae* · *Escherichia coli** · *Haemophilus influenzae ** · *Haemophilus parainfluenzae* · *Klebsiella oxytoca* · *Klebsiella pneumoniae** · *Moraxella catarrhalis** · *Morganella morganii* · *Proteus mirabilis** · *Proteus vulgaris* · *Serratia marcescens*	· *Clostridium sp. (excepto C. difficile)** · *Eubacterium sp.** · *Fusobacterium sp.** · *Peptostreptococcus sp.** · *Porphyromonas asaccharolytica** · *Prevotella sp.**

*Ensayos clínicos con la molécula ertapenem han demostrado actividad satisfactoria.
† Ertapenem no ha demostrado eficacia en la neumonía adquirida en la comunidad causada por Streptococcus pneumoniae resistentes a penicilina.

Indicaciones terapéuticas

Ertapenem Norstray Nuart está indicado en el tratamiento y prevención de infecciones causadas por bacterias sensibles a su mecanismo de acción.

Tratamiento:
Pacientes pediátricos (3 meses a 12 años), adolescente (de 13 a 17 años) y adultos que requieran tratamiento frente a las siguientes patologías:

- Infecciones Intra-abdominales.
- Neumonía adquirida en la comunidad.
- Infecciones Ginecológicas agudas.
- Infecciones de pie diabético que afecte la piel y los tejidos blandos.

Prevención:
En adultos puede ser administrado Ertapenem Norstray Nuart como profiláctico de las posibles infecciones que se pueden generar en una herida de cirugía colon o del recto.

Condiciones de Almacenamiento

- El producto sin reconstituir NO debe ser almacenado por encima de los 25°C.
- Proteger de la luz y el calor, almacenar en su empaque original.
- Durante el almacenamiento, el producto sin reconstituir puede presentar variaciones de color blanco o levemente amarillo sin que esto afecte sus propiedades

25°C	6 horas
5°C	24 Horas Usar dentro de las primeras 4 horas después de ser retirado de refrigeración.

Las soluciones de Ertapenem no deben ser congeladas.

Posología y forma de administración

- Como tratamiento en adultos y adolescentes la dosis de Ertapenem Norstray Nuart es 1g/día, administrados por vía intravenosa en una sola dosis. La duración del tratamiento varía de 3 a 14 días acorde al criterio médico.
- Como tratamiento en niños (3 meses a 12 años) la dosis de Ertapenem Norstray Nuart es 15mg/Kg de peso, administrados por vía intravenosa en dos dosis. Se debe tener especial cuidado en NO exceder la dosis diaria de 1g. La duración del tratamiento varía de 3 a 14 días acorde al criterio médico.
- Como profiláctico o tratamiento preventivo en adultos se recomienda administrar como dosis única, 1g de Ertapenem Norstray Nuart por vía intravenosa 1 hora antes de la incisión quirúrgica.

Interacción con otras terapias medicamentosas

No se recomienda el uso concomitante de Ertapenem y ácido valproico, se ha demostrado que la coadministración reduce por debajo del índice terapéutico los niveles plasmáticos de Ácido valproico/valproato de sodio al punto de no garantizar el control de las convulsiones, en estos casos se recomienda hacer uso de terapias anticonvulsivas o antimicrobianas alternativas.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes declarados en la formulación; a cualquier antibacteriano carbapenémico y reacción anafiláctica, reacción cutánea grave, a cualquier otro tipo de agente antibiótico betalactámico como penicilinas o cefalosporinas
- Dado que para administración intramuscular se emplea como diluyente Lidocaina HCl, NO debe ser administrado por vía intramuscular en pacientes con hipersensibilidad a los anestésicos locales tipo amida y en los pacientes en estado de shock intenso o bloqueo cardiaco, en estos casos se recomienda recurrir a la administración por vía intravenosa.
- Debido al contenido de sodio que acompaña la formulación, se deben hacer ajustes en la dieta de pacientes con una ingesta de sodio controlada.

Presentación Comercial

Descripción: Caja por 1 vial de vidrio tipo I de borosilicato transparente por 20mL, con tapón de goma, tapa plástica y agafre de aluminio conteniendo polvo liofilizado por 1g.

Descripción: Caja por 10 frascos viales de vidrio tipo I de borosilicato transparente por 20mL, con tapón de goma, tapa plástica y agafre de aluminio conteniendo polvo liofilizado por 1g.

Los residuos generados durante la preparación y administración de Ertapenem 1g Norstray Nuart deben ser desechados acorde a la normativa de cada institución.

Reacciones Adversas

Tras un seguimiento de 14 días de tratamiento, las reacciones adversas más comunes observadas tanto en población adulta cono pediátrica fueron diarrea, dolor de cabeza, náuseas y alteración en las venas infundidas.

Mecanismo de reconstitución, dilución y administración

Administración por via intramuscular:
Transfiera 3,2 mL de lidocaína HCl al 0,1% o 2% (sin epinefrina) a un vial de Ertapenem, agite hasta formar una solución, con ayuda de una jeringa retire el contenido del vial y administre por inyección intramuscular profunda en masa muscular extensa (músculos glúteos o parte lateral del muslo). **De preferencia el producto reconstituido para administración intramuscular debe ser administrado inmediatamente o en un periodo no mayor a una hora después de la reconstitución.**

Administración por via intravenosa:

Grupo Etario	Reconstitución	Dilución	Administración
Adultos Adolescente (13 - 17 años)	1 g Ertapenem Norstray Nuart (1 vial completo) + 10mL de agua para inyección ó 10 mL de solución salina 0,9% Concentración final de 100mg/mL. Agite hasta disolver. *Ver condiciones de almacenamiento del producto reconstituido.*	**Dosis: 1g** Bolsa x 50 mL de solución salina 0,9%: Transferir el total del contenido de un vial reconstituido de Ertapenem a una bolsa de diluyente. Volumen final de 60mL. Vial x 50 mL de solución salina 0,9%: Extraer 10mL del vial de solución diluyente y desechar, transferir el total del contenido de un vial reconstituido de ertapenem al vial del diluyente. Volumen final de 50mL. **Las soluciones diluidas deben ser administrada inmediatamente, si no son utilizadas los tiempos de conservación son responsabilidad del usuario.**	Perfundir por 30 minutos
Niños de 3 meses a 12 años		Bolsa o vial de Solución Salina 0,9% : Transferir del vial reconstituido un volumen equivalente a 15mg/Kg de peso corporal del paciente, NO exceder 1g al día. **Las soluciones diluidas deben ser administrada inmediatamente, si no son utilizadas los tiempos de conservación son responsabilidad del usuario.**	

FDA CGMP Current Good Manufacturing Practices

info@norstraynuart.com
TV. 93 # 51-98, Bod 73A, Parque Emp. Puerta de Sol, Bogotá, Colombia
Tel: (+56) 9 8470 0213

Fecha aprobación:	08-03-2018	Elaborado por: Luis Carlos Salcedo, Técnico de Documentación	Revisado por: Adriana García, Jefe Sistemas de Calidad	Autorizado por: Mónica Escobar, Director Técnico-Gerente de Calidad

INFORMACIÓN COMERCIAL DEL PRODUCTO

1. IDENTIFICACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

NOMBRE REGISTRO SANITARIO	Expirex 3 millones U.I tabletas
NOMBRE PRODUCTO	Expirex
NOMBRE GENÉRICO	Espiramicina
FORMA FARMACÉUTICA	Tabletas
VIA DE ADMINISTRACIÓN	Oral
INGREDIENTE (S) ACTIVO (S)	Espiramicina
CONCENTRACIÓN	3 millones U.I tabletas
VIDA ÚTIL	3 años
REGISTRO SANITARIO No.	INVIMA 2015M-0004583-R1
VIGENCIA REGISTRO	31/diciembre/2020
TIPO DE REGISTRO	Fabricar y vender
TITULAR REGISTRO	Labinco S.A.S
FABRICANTE	Labinco S.A.S
DISTRIBUIDOR	No aplica
ASPECTO DEL PRODUCTO	Tableta capsular biconvexa de color crema con cubierta de color blanco.

2. PRESENTACIONES COMERCIALES

COLOMBIA

PRESENTACIÓN	CÓD. CUM	CÓD. ATC	COD. BARRAS	NÚMERO
Caja x 10 tabletas	019950985-01	J01FA02	EAN 13	7707177971784

EXTERIOR

PRESENTACIÓN	PAÍS	REGISTRO SANITARIO No.	VIGENCIA REGISTRO
No aplica	Costa Rica	No aplica	No aplica
	Ecuador	No aplica	No aplica
	El Salvador	No aplica	No aplica
	Guatemala	No aplica	No aplica
	Honduras	No aplica	No aplica
	Nicaragua	No aplica	No aplica
	Panamá	No aplica	No aplica

1. INFORMACIÓN DEL ENVASE EMPAQUE EMBALAJE DEL PRODUCTO

1. ENVASE PRIMARIO

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD
Caja x 10 tabletas	Blister	Blister Aluminio impreso – PVC transparente	1 Unidad

INFORMACIÓN DEL ENVASE

Nombre producto - Concentración- Contenido -Medicamento esencial - Forma farmacéutica – Composición – Registro INVIMA- Elaborado por - Ciudad – País – ® Marca registrada – Logo símbolo Labinco-Número de lote - Fecha de vencimiento - Código de barras.

2. EMPAQUE

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD
Caja x 10 tabletas	Caja Plegadiza	Maule calibre 15	1 Unidad

INFORMACIÓN DEL EMPAQUE

Nombre producto - Concentración – Contenido - Forma farmacéutica – Composición - Indicaciones -Contraindicaciones y advertencias –Posología - Condiciones de almacenamiento – Registro INVIMA-Venta bajo formula medica-Elaborado por - Ciudad – País – ® Marca registrada – Industria Colombiana – Logo símbolo Labinco-Número de lote - Fecha de vencimiento - Código de barras.

3. EMBALAJE

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD X EMBALAJE
Caja x 10 tabletas	Caja Corrugada	Cartón	234 Unidades

INFORMACIÓN DEL EMBALAJE

Condiciones de almacenamiento – Rótulo de Identificación del producto: código, descripción, lote, fecha de vencimiento, unidades por caja corrugada, unidad de negocio, embalado por – Rótulo de estado de inspección.

DISPOSITIVO DE SEGURIDAD

Cinta de seguridad plástica con logo Labinco.
Simbología de protección impresa en la caja corrugada: apilar hacia arriba, proteger de la humedad, proteger de la luz, tratar con cuidado y frágil.
Recomendación: No apilar más de seis (6) cajas en columna hacia arriba debido al peso del producto, proteger de impactos y no colocar objetos pesados encima.

II. OTRAS ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DEL PRODUCTO

Especificaciones de Calidad	Farmacopea USP Vigente y Método interno			
Condiciones de almacenamiento producto	Almacénese en lugar seco, a temperatura inferior a 30 °C, en el envase y empaque original, protegido del sol y la luz excesiva.			
Solvente de reconstitución	No aplica			
Estabilidad del producto una vez reconstituido.	No aplica			
Peso Producto (Producto + envase primario)	**PRESENTACIÓN**	**PESO (g)**		
	Caja x 10 tabletas	13,10		
Peso Producto con empaque (Producto + envase primario + caja plegadiza)	**PRESENTACIÓN**	**PESO (g)**		
	Caja x 10 tabletas	17,00		
Peso Total (Producto + envase primario + caja plegadiza + caja corrugada)	**PRESENTACIÓN**	**PESO (Kg)**		
	Caja x 10 tabletas	4,5		
Dimensiones Caja Plegadiza	**PRESENTACIÓN**	**LARGO (mm)**	**ANCHO (mm)**	**ALTO (mm)**
	Caja x 10 tabletas	15	82	63
Dimensiones Caja Corrugada	**PRESENTACIÓN**	**LARGO (cm)**	**ANCHO (cm)**	**ALTO (cm)**
	EM-248	48	21,5	32
Farmacovigilancia y/o Tecnovigilancia	Si	**Biodisponibilidad**		No

III. DESCRIPCIÓN DE LAS MODIFICACIONES

Versión	Fecha modificación	Descripción
01	01-03-2018	Creación de ficha técnica.

FUNEX – FICHA TÉCNICA

Antimicótico sistémico

(Fluconazol).

1. Descripción

Es una antimicótico sistémico de tipo bistriazol, de amplio espectro.

2. Farmacodinamia

La actividad antifúngica de fluconazol se debe a la potente inhibición de la síntesis de ergosterol a partir del precursor lanosterol, al producir la inhibición de la enzima lanosterol 14α demetilasa, perteneciente a la familia del citocromo P-450. La falta de ergosterol en la pared celular ocasiona depleción de esteroles esenciales y acumulo de esteroles no funcionales, con lo cual se producen los siguientes fenómenos en la membrana:

- Fluidez anormal.
- Trastorno de las enzimas ligadas a la membrana
- Aumento de la actividad de quitina sintetasa

Como resultado del funcionalismo anormal de la membrana se producen anormalidades de las enzimas mitocondriales, e inducción de septación anormal, con lo cual se produce la inhibición del crecimiento.

No hay alteración significativa de otras enzimas animales mediadas por el citocromo P-450, que intervienen en la síntesis de corticoides adrenales, colesterol, testosterona y estrógenos.

3. Farmacocinética

Parámetros fármacocinéticos.

Biodisponibilidad Oral %	Absorción	t ½ en horas	Unión a proteínas	Excreción urinaria
> 90 %	Buena	32 ± 5	11 %	80 %

- **Biodisponibilidad.**
  - Superior al 90 %
  - La administración continua por VO por 6 – 10 días aumentó concentración plasmática pico en 2 ½ veces la obtenida con una dosis individual.
  - La administración con alimentos no altera la absorción del medicamento.

- **Distribución.**
  - Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo, saliva, esputo y fluídos vaginales son cercanas a las obtenidas en plasma.

- **Unión a proteínas.**
  - 11 % se une a albúmina

- **Variabilidad de metabolismo.**
  - En alteración de función renal se recomienda disminución de la dosis.
  - En pacientes con terapia dialítica (hemodiálisis) se reocmienda administrar la dosis después de la sesión.

4. Indicaciones

- Candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal, candidemia, candidiasis diseminada y otras formas invasoras de infección.
- Criptococosis, incluyendo meningitis e infecciones en otros focos, como pulmonares.
- Como prevención de infecciones micóticas en pacientes con cáncer, predispuestos a contraer estas infecciones como resultado de quimio o radioterapia.
- Dermatomicosis, incluyendo tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, onicomicosis.
- Candidiasis cutánea.

5. Contraindicaciones y advertencias

- Hipersensibilidad al fluconazol o a los derivados triazólicos.

6. Condición de venta

- Bajo fórmula médica

7. Vía de administración

- Oral.

8. Posología y dosificación

- La dosis aconsejada de FUNEX 200 mg es de 200 mg 1 vez al día. En candidiasis vaginal 1 cápsula en dosis única. En micosis dérmicas 1 cápsula semanal durante 2 a 6 semanas. En onicomicosis se pueden requerir 4 a 12 meses de tratamiento. En infecciones sistémicas se aconsejan 300 ó 400 mg el primer día y 150 a 200 mg diarios durante 7 a 14 días.

9. Presentación

- Caja por 7 unidades. Cada cápsula contiene 200 mg de fluconazol. Registro Sanitario INVIMA 2009M-12744 R1



FICHA TÉCNICA
FLUCONAZOL 200 mg / 100 mL

CÓDIGO: FC-1661

Versión No. 5

COPIA NO CONTROLADA

ELABORADO O ACTUALIZADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
Santiago Andrés Baza Castro Analista Registros Sanitarios	**Leidy Alexandra Grisales Corrales** Auxiliar de Procesos	**Francisco Luis Cano Echeverri** Gerente Técnico - DT
FECHA DE APROBACIÓN: 17.07.2023		**N° SOLICITUD:10694477**

Nombre genérico:	Fluconazol 200 mg / 100 mL
Nombre comercial:	Fluconazol 200 mg / 100 mL
Composición:	Cada bolsa con 100 mL de solución inyectable contiene Fluconazol 0,20 g.
Solventes:	No requiere solventes para su dilución, ya que se encuentra en la concentración adecuada para su administración.
Material de envase:	-Bolsa de PEBD. -Bolsa de Polipropileno coextruído (PP)
Forma farmacéutica y presentación:	Solución inyectable. - Bolsa de PEBD incoloro x 100 mL de solución inyectable con tapa de PEBD incoloro transparente con disco de caucho natural. - Bolsa de polipropileno coextruído (PP) x 100 mL con sobre bolsa en PEAD en caja por 100 unidades.
Vías de administración:	Intravenosa.
Características fisicoquímicas y organolépticas:	**Apariencia:** Solución transparente, incolora, homogénea, libre de material particulado, precipitado o en suspensión. **Color de la solución:** La solución de la muestra no es más intensamente coloreada que el control. **pH:** Entre 4,0 – 8,0. **Cuantificación de cloruro de sodio:** Entre 146,30 – 161,70 mEq/L. **Valoración de Fluconazol:** Entre 180.0 – 220.0 mg/100mL. **Valoración de impurezas orgánicas polares:** - Impureza polar principal desconocida: máximo 0,1%. - Total de impurezas polares desconocidas: máximo 0,5%. **Cuantificación de impurezas no polares:** - Impureza principal no polar desconocida: máximo 0,1%. - Total de impurezas no polares desconocidas: máximo 0,5%. - Total de impurezas polares y apolares desconocidas: máximo 1,0%.
Densidad (g/mL)	1,008 g/mL
Osmolaridad (mOsm/L)	314,53 mOsm/L
Indicaciones:	Candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal, criptococosis, incluyendo meningitis e infecciones en otros sitios (pulmonar), candidemia, candidiasis diseminada y otras formas invasoras de infección. Prevención de infecciones micóticas en pacientes con cáncer predispuestos a contraer estas infecciones como resultado de la quimioterapia o radioterapia.
Contraindicaciones:	Hipersensibilidad al fluconazol o a los derivados triazólicos. La administración conjunta de terfenadina está contraindicada en pacientes que están recibiendo dosis múltiples de fluconazol de 400mg/día o mayores. La administración conjunta con otros fármacos que se conoce prolonga el intervalo QT y que se metabolizan a través de la enzima CYP3A4 como cisaprida, astemizol, eritromicina, pimozida y quinidina, está contraindica en los pacientes que reciben fluconazol.

COPIA NO CONTROLADA

Este documento es para uso exclusivo de **CORPAUL**
Se prohíbe su reproducción total o parcial.

Precaución de uso y advertencias:	- Evitar el uso de fluconazol en el embarazo excepto en infecciones micóticas severas o potencialmente mortales, teniendo en cuenta el riesgo beneficio materno-fetal. Iniciar medidas anticonceptivas eficaces en mujeres de edad fértil y continuar una semana después de la dosis final de fluconazol. Interrumpir el uso en caso de presentar signos o síntomas de lesión hepática. Vigilar pacientes tratados con fluconazol que reciben concomitantemente fármacos con ventana terapéutica estrecha y se metabolizan a través CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. - Un estudio observacional ha indicado un mayor riesgo de aborto espontáneo en las mujeres tratadas con fluconazol durante el primer trimestre del embarazo. - Se han notificado casos de malformaciones congénitas múltiples (como braquicefalia, displasia del oído, fontanela anterior grande, arqueamiento del fémur y sinostosis radio-humeral) en lactantes cuyas madres habían sido tratadas durante 3 meses o más con dosis altas (400-800 mg/día) de fluconazol debido a coccidioidomicosis. La relación entre los efectos mencionados y el empleo de fluconazol no está clara. - Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. - No debe utilizarse fluconazol oral o parenteral, durante el embarazo, excepto para las infecciones potencialmente mortales. - Este medicamento contiene sodio, hecho que debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes sometidos a restricción dietética de sodio. Contenido neto de sodio: 354 mg en 100 mL.
Posología y modo de uso:	Según prescripción médica.
Interacciones:	El fluconazol está contraindicado en administración concomitante con fármacos que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través de CYP3A4, tales como: alfuzosin, amiodarona, cisaprida, claritromicina, haloperidol, loperamida, ondansetrón, quetiapina, entre otros. Esto debido a que el fluconazol prolonga el intervalo QT, y a su vez es inhibidor de CYP3A4. De igual manera, se recomienda evitar la coadministración de Fluconazol con otros fármacos que prolonguen el intervalo QT.
Estabilidad y tiempo de vida útil:	El producto conserva sus características fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas, almacenado a una temperatura no mayor a 30ºC durante: - 24 meses: Bolsa de PEBD. - 24 meses: Bolsa de polipropileno coextruído.
Toxicidad:	N.D.
DL50 en humanos:	N.D.
Condiciones de almacenamiento y transporte:	Almacenar a una temperatura no mayor a 30°C en su envase y empaque original.
Medidas (Largo x ancho x alto)	

Presentación	Caja corrugada
Bolsa de PEBD x100mL	44,0 x 28,2 x 22,3 cm

COPIA NO CONTROLADA

Este documento es para uso exclusivo de **CORPAUL**
Se prohíbe su reproducción total o parcial.

	Bolsa de PP x 100mL: 42,2 x 27,7 x 28,6 cm
Unidad de empaque	● Bolsa de PEBD incoloro x 100 mL de solución inyectable con tapa de PEBD incoloro transparente con disco de caucho natural: Caja por 84 unidades. ● Bolsa de polipropileno coextruído (PP) con sobre bolsa en PEAD x 100 mL: Caja por 100 unidades.
Peso de la unidad de empaque (Kg)	● 11,3 Kg: Caja corrugada x 84 unidades. ● 12,7 Kg: Caja corrugada x 100 unidades.
Registro Sanitario No.	INVIMA 2023M-0012337-R2
Fabricante:	Corporación de Fomento Asistencial del Hospital Universitario San Vicente de Paúl – CORPAUL. Guarne, Antioquia.

DISTRIBUIDO A: Todos los procesos a través de Aris

COPIA NO CONTROLADA

Este documento es para uso exclusivo de **CORPAUL**
Se prohíbe su reproducción total o parcial.

LEGAL

PRODUCTO:	FLUCONAZOL 50 mg/5 mL
REGISTRO SANITARIO:	INVIMA 2016M-0017527
EXPEDIENTE:	20108172
MODALIDAD:	Fabricar y vender
CONDICIÓN DE VENTA:	Con prescripción médica
VENCIMIENTO RS:	2022/01/11
TITULAR R.S.:	SALUS PHARMA LABS S.A.S
FABRICANTE:	NUTRI MACK S.A.S
CÓDIGO DE BARRAS:	7707367050893
VIDA UTIL:	2 años contados a partir de la fecha de fabricación

TECNICA

FORMA FARMACEUTICA:	Polvo para reconstituir a suspensión oral.
COMPOSICIÓN:	Cada 5 mL de suspensión reconstituida contiene 50 mg de FLUCONAZOL
PRESENTACIONES:	Estuche por un frasco en PEAD por 20 mL blanco con tapa en polipropileno.
MATERIALES:	Polietileno de baja densidad (PEBD), polipropileno (PP), papel Manilet.
DESCRIPCIÓN:	Suspensión de color de crema libre de partículas extrañas

FARMACOLOGIA

VIA DE ADMINISTRACION:	Oral
PROPIEDAD FARMACOLOGICA:	Antifúngico
	Reduce la concentración de ergosterol, esencial para la integridad de la membrana citoplásmica fúngica. Su efecto es fungistático. Su espectro de acción incluye: Candida albicans y otras especies de Candida excepto C. krusei, C. norvengensis, C. inconspicua. El 50% de las cepas de C. glabrata, casi un 50% de las de C. famata y entorno al 10% de las C. tropicalis, son

"COPIA NO CONTROLADA"

"DOCUMENTO ORIGINAL"

LABORADO POR	REVISADO POR	APROBADO POR
C. Ramirez	p/p	
Asistente Dirección Técnica	Director Aseguramiento de Calidad	Director Técnico
Fecha: 05/10/2020	Fecha: 07/10/2020	Fecha: 07/10/2020

	parcial o totalmente resistentes. También es activo frente a Cryptococcus, Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides, Paracoccidioides, dermatofitos y Malassezia furfur.
FARMACOCINETICA:	El Fluconazol se administra por vía oral e intravenosa. La farmacocinética de ambos Fluconazol IV y oral son similares. La absorción gastrointestinal es rápida y casi completa. La biodisponibilidad oral es superior al 90% en ayuna en los adultos y las concentraciones séricas máximas se alcanzan en 1-2 horas después de la administración oral. La comida no afecta ni a la velocidad ni el grado de absorción. A diferencia de ketoconazol, el pH gástrico no tiene ningún efecto sobre la biodisponibilidad del Fluconazol. Las concentraciones séricas máximas y el AUC aumentan en proporción a la dosis.
INDICACIONES:	Candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal, criptococosis, incluyendo meningitis de infecciones en otros sitios (pulmonar, etc.), candidemia, candidiasis diseminada y otras formas invasoras de infección. Prevención de infecciones micóticas en pacientes con cáncer, predispuestas a contraer estas infecciones como resultado de la quimioterapia o radioterapia.
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:	Contiene sacarina sódica El Fluconazol puede ser hepatotóxico y se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes. Si durante un tratamiento con Fluconazol se desarrollasen síntomas de hepatotoxicidad, se debe descontinuar inmediatamente el tratamiento. Debido a que el Fluconazol se excreta por vía urinaria en un 60-80%, debe considerarse una reducción de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.
CONTRAINDICACIONES:	Hipersensibilidad al Fluconazol y a los derivados triazólicos.
REACCIONES ADVERSAS	Se han reportado raramente trastornos exfoliativos de la piel, como el síndrome de Stevens-Johnson, en los pacientes tratados con Fluconazol con alguna enfermedad maligna concurrentes o SIDA. Estos trastornos exfoliativos de la piel se caracterizan por eritema, ampollas, dermatitis exfoliativa y exfoliación membranas mucosas. Dado que los pacientes a menudo reciben múltiples medicaciones, no se ha determinado una relación causal definitiva. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar el desarrollo de la erupción mientras sean tratados con Fluconazol. La alopecia ha sido reportada en varios pacientes durante la administración de Fluconazol. En la mayoría de los casos, la pérdida del cabello tiene lugar en el cuero cabelludo, pero en otros se produjo una pérdida sustancial de vello en la cara, las piernas, la axila, el pubis o en el pecho. En ocasiones, la pérdida de pelo del cuero cabelludo requiere el uso de una peluca. En

	casi todos los pacientes, la alopecia resuelve tras la suspensión o reducción de la dosis de Fluconazol.
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:	Vèase Contraindicaciones y Advertencias y precauciones Además: Riesgo de prolongación del intervalo QT con: amiodarona (especialmente con dosis > 800 mg), precaución. Concentración disminuida por: rifampicina. Concentración aumentada por: hidroclorotiazida. Prolonga efecto de: sulfonilureas (mayor vigilancia de glucemia y ajustar dosis), alfentanilo (ajustar dosis y monitorizar). Aumenta niveles de: amitriptilina y nortriptilina (monitorizar niveles y ajustar dosis), benzodiacepinas de acción corta (ajustar dosis y monitorizar), carbamazepina (ajustar dosis), antagonistas de canales Ca (monitorizar efectos adversos), celecoxib (reducir dosis a ½), ciclosporina (ajustar dosis), metadona (ajustar dosis), AINE (vigilar efectos adversos y síntomas de toxicidad), fenitoína (monitorizar nivel para evitar toxicidad), rifabutina (monitorizar toxicidad), saquinavir (ajustar dosis), sirolimús (ajustar dosis), tacrolimús oral (riesgo de nefrotoxicidad, ajustar dosis), alcaloides de la vinca (riesgo de neurotoxicidad), zidovudina (monitorizar efectos adversos y ajustar dosis). Prolongación tiempo de protrombina con: anticoagulantes tipo cumarínico o indandiona, ajustar dosis y monitorizar. Riesgo de elevación de niveles séricos de bilirrubina y creatinina con: ciclofosfamida. Prolonga eliminación de: fentanilo, riesgo de depresión respiratoria. Mayor riesgo de miopatía y rabdomiólisis con: inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina, simvastatina, fluvastatina), vigilar síntomas de miopatía o rabdomiólisis y CK sérica, suspender si aparecen o se eleva CK. Inhibe conversión a metabolito activo de: losartán, controlar presión arterial. Riesgo de insuf. corticoadrenal en retirada de fluconazol en tto. prolongado de prednisona y fluconazol, vigilar. Disminuye aclaramiento plasmático de teofilina (vigilar toxicidad). Vigilar efectos adversos relacionados con SNC con: vit. A.
TOXICIDAD:	En raras ocasiones el Fluconazol puede causar toxicidad del hígado, lo que provoca elevación de las enzimas hepáticas, también llamadas transaminasas.
POSOLOGIA:	Adultos en general, 400 mg por vía oral el primer día, luego 200-400 mg por vía oral durante 4 semanas (y por lo menos dos semanas después de la desaparición de los síntomas). Niños infantes y neonatos> 14 días: 6-12 mg/kg/día durante 4 semanas por lo menos.

"COPIA NO CONTROLADA"

"DOCUMENTO ORIGINAL"

	Neonatos 0-14 días: 6-12 mg/kg cada 72 horas durante 4 semanas por lo menos. Después de las dos semanas de vida, administrar una sola dosis al día.
SOBREDOSIFICACIÓN:	Dosis excesivas de Fluconazol, muy por encima de las habitualmente recomendadas, pueden causar trastornos psiquiátricos, como alucinaciones y paranoia.

ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE

TRANSPORTE:	Usese transporte exclusivo para medicamentos, o en su defecto transporte separado de productos altamente contaminantes, como solventes, insecticidas, etc.
ALMACENAMIENTO:	Almacenar a temperatura inferior a 30°C, en su envase y empaque original.
EMPAQUE:	159 plegadizas por corrugado No. 4
ARRUME:	Organice 8 corrugados por piso, y apile máximo hasta 8 pisos.

CONTROL DE CAMBIOS

TITULO DOCUMENTO: FICHA TECNICA FLUCONAZOL 50 mg/5 mL

CÓDIGO DOCUMENTO: FT-DT-020

No.	VERSIÓN	NATURALEZA DEL CAMBIO	FECHA
01	02	Actualización del documento. Cambio en su codificación de formato a ficha técnica.	23/10/2017
02	03	Se actualiza el nombre del producto y la fecha de vencimiento, tal cual como aparece en el Registro Sanitario. Se cambia el nombre del titular del Registro Sanitario a SALUS PHARMA LABS S.A.S. (actual). Se actualiza el código de barras porque figurabe (7707367050299) siendo el correcto: 7707367050893	19/12/2019
03	04	Se incluyen interacciones medicamentosas.	05/10/2020

UROFOS®

Antibacterianos para uso sistémico

(Fosfomicina trometamol)

COMPOSICIÓN: Cada sobre con 8,7 gramos contiene fosfomicina trometamol equivalente a fosfomicina base 3 g, excipientes c.s.

INDICACIONES: indicado en el tratamiento de infecciones agudas no complicadas de las vías urinarias bajas. Infecciones urinarias post-operatorias. Profilaxis y terapia de la cistitis postcoital. Profilaxis de las infecciones del tracto urinario en las intervenciones quirúrgicas y en las maniobras diagnósticas instrumentales.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

FORMA FARMACÉUTICA: polvo.

POSOLOGÍA Y DOSIFICACIÓN:

Tratamiento de la cistitis aguda no complicada en mujeres adultas y adolescentes (mayores de 12 años): 1 sobre de 3 g (una sola dosis).

Profilaxis de infecciones urinarias tras una intervención quirúrgica y maniobras transuretrales diagnósticas: 1 sobre de 3 g, 3 horas antes y otro sobre 24 horas después de la intervención.

MODO DE USO: Disolver el contenido de un sobre en medio vaso con agua, agitar hasta obtener una solución uniforme. Se recomienda administrar el fármaco con el estómago vacío.

CONTRAINDICACIONES: hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Su administración en casos de embarazo y lactancia se hará evaluando el riesgo/beneficio y bajo directo control médico.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS: La administración simultánea de este medicamento con metoclopramida reduce las concentraciones de fosfomicina en suero y orina. Otros fármacos que incrementan la motilidad gastrointestinal pueden producir

efectos similares. La ingestión de alimentos puede retrasar la absorción del principio activo de este medicamento, dando lugar a una leve disminución de los picos plasmáticos y la concentración urinaria, respectivamente. Por ello es preferible tomar el medicamento con el estómago vacío o bien de 2 a 3 horas después de las comidas. Problemas específicos de alteración del INR Se han notificado diversos casos de aumento de la actividad antagonista de la vitamina K en pacientes tratados con antibióticos. Los factores de riesgo incluyen infección o inflamación graves, edad y estado de salud precario. En estas circunstancias, es difícil determinar si la alteración del INR es debida a la enfermedad infecciosa o a su tratamiento. No obstante, se observa que determinadas clases de antibióticos se encuentran implicados con mayor frecuencia, en especial: fluoroquinolonas, macrólidos, ciclinas, cotrimoxazol y ciertas cefalosporinas. Población pediátrica: Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

EFECTOS SECUNDARIOS: Tras la administración de una dosis única de fosfomicina (como trometamol), las reacciones adversas más frecuentes implican el tracto gastrointestinal, principalmente diarrea. Por lo general, estos efectos son de duración limitada y remiten espontáneamente.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS: Actúa a nivel del primer estadio de la síntesis de la pared bacteriana. Al ser un análogo del fosfoenolpiruvato, inhibe el enzima fosfoenolpiruvato transferasa y con ello bloquea de forma irreversible la unión de la uridina difosfato-N-acetilglucosamina con p-enolpiruvato, una de las primeras fases en la síntesis de la pared bacteriana. Su mecanismo de acción explica la ausencia de resistencia cruzada con otros antibióticos y la acción sinérgica con otras clases de antibióticos, tales como los beta-lactámicos.

CONDICIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: venta con fórmula facultativa.

PRESENTACIONES: caja por 2 sobres. Registro Sanitario INVIMA 2019M-0018960

FICHA TÉCNICA

LICENCIADOR	CHEPLAPHARM	**PRODUCTO**	Cymevene 500 mg inyectable

TIPO DE PRODUCTO	MEDICAMENTO	
PRINCIPIO ACTIVO	GANCICLOVIR SODICO	
FORMA FARMACEUTICA	POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE	
CONCENTRACION / DOSIFICACION	500 mg	
PRESENTACION COMERCIAL	CCIAL X 1 VIAL	
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2021M-002251-R3	
VIGENCIA DEL REGISTRO	24 de agosto de 2026	
VIDA ÚTIL	36 MESES	
DESCRIPCION DE LA PRESENTACION	CAJA CON 1 VIAL DE 10mL DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON INSERTO	
NOMBRE DEL FABRICANTE	BSP PHARMACEUTICALS S.P.A.	
CODIGO DE BARRAS	4 260095 683267	
CODIGO CUM	58875-1	
CODIGO ATC	J05AB06	
DIMENSIONES	**ANCHO (mm)**	52
	ALTO (mm)	76
	LARGO (mm)	38
PESO (g)	35	
EMBALAJE EN CAJA CORRUGADA (Unidades)	126	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	CONSERVAR A TEMPERATURAS INFERIORES A 25°C EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL	
MANIPULACIÓN Y TRANSPORTE	ALMACENAR Y TRANSPORTAR EN CAJA CORRUGADA, A TEMPERATURA INFERIOR A 25°C	

Código de documento	FT-CHE-039-01	**Fecha de creación**	1/02/2022 15:35

FICHA TECNICA		BIOPAS	
LICENCIADOR	CHEPLAPHARM	**PRODUCTO**	Cymevene 500 mg inyectable





FICHA TECNICA		BIOPAS	
LICENCIADOR	CHEPLAPHARM	**PRODUCTO**	Cymevene 500 mg inyectable





FICHA TECNICA		BIOPAS	
LICENCIADOR	CHEPLAPHARM	**PRODUCTO**	Cymevene 500 mg inyectable





FICHA TECNICA	

LICENCIADOR	CHEPLAPHARM	**PRODUCTO**	Cymevene 500 mg inyectable





Información Para Prescribir
Gentamicina 160 mg/2 mL

Ítem	Descripción
Nombre del medicamento	Gentamicina 160 mg/2 mL
Composición	Solución Inyectable
Forma farmacéutica	Cada ampolla 2 mL contiene: Gentamicina sulfato equivalente a Gentamicina base 160 mg. Excipientes c.s.p.
Clasificación terapéutica	Código ATC: J01GB03, otros aminoglucósidos
Vía de administración	I.M. / I.V.
Datos Clínicos	
Indicaciones[1]	Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la Gentamicina.
Dosis, Posología, Grupo Etario[1]	La dosis y pauta de administración se establecen según la gravedad de la infección, la sensibilidad del microorganismo responsable, la edad, el peso, la función renal y el estado general del paciente. En pacientes con infecciones graves y en casos de insuficiencia renal es aconsejable la monitorización de los niveles plasmáticos de gentamicina. El rango terapéutico de la gentamicina está comprendido entre 5 y 10 mcg/ml, siendo el pico no superior a 10-12 mcg/ml (medido de 15 a 30 minutos después de la inyección) y el valle inferior a 2 mcg/ml (medido justo antes de la dosis siguiente). La gentamicina se administra normalmente por vía intramuscular, pero puede administrarse por vía intravenosa cuando la administración intramuscular no es factible, por ejemplo, en pacientes en shock, con trastornos hemorrágicos, quemaduras graves o reducción de la masa muscular. La dosis recomendada y las precauciones para la administración IM y IV son idénticas. Cuando se administra por vía intravenosa, la dosis prescrita debe administrarse lentamente durante no menos de 3 minutos directamente en una vena o en el tapón venoso. La administración intravenosa directa rápida puede dar lugar, inicialmente, a concentraciones potencialmente neurotóxicas y es esencial que la dosis prescrita se administre durante el período de tiempo recomendado. Alternativamente, la dosis prescrita puede disolverse en 50 a 100 ml de solución salina normal o dextrosa en agua destilada al 5%, pero no en soluciones que contengan bicarbonato, y la solución se infunde durante un periodo de 30-120 minutos. En lactantes y niños, el volumen de la solución para diluir debe ser menor. • **Pacientes con función renal normal:** **<u>Adultos</u>:** 3 mg/kg/día, administrada en forma de dosis única diaria o repartidas en tres dosis, 1 mg/kg cada 8 h. Para el tratamiento de infecciones graves y en aquellos casos en que la susceptibilidad del germen es baja, puede ser necesaria una dosis máxima diaria de 5 mg/kg. En infecciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística dosis de 8-10 mg/kg/día están recomendadas. Si inicialmente se administra una dosis mayor a 3 mg/kg/día, se debe reducir a 3 mg/kg/día cuando esté clínicamente indicado. La duración usual del tratamiento con gentamicina es de siete a diez días, pero en caso necesario el fármaco puede administrarse durante períodos prolongados de tiempo, preferiblemente a dosis menores y se recomienda el control de la función renal, auditiva y vestibular, ya que es más probable que ocurra toxicidad con el tratamiento extendido. La administración en forma de dosis única diaria (3 mg/kg/día) por infusión intravenosa durante 60 minutos es una pauta posológica alternativa en pacientes adultos no neutropénicos y pacientes immunocompetentes con una función renal normal. La dosis única diaria será utilizada en las indicaciones clínicas donde se haya demostrado su eficacia.

	<u>Niños</u>: la dosis es de 6 a 7,5 mg/kg/día (2-2,5 mg/kg administrados cada 8 horas). **<u>Lactantes y recién nacidos de más de una semana</u>:** la dosis es de 7,5 mg/kg/día (2,5 mg/kg administrados cada 8 horas). **<u>Prematuros o recién nacidos a término de hasta una semana de edad</u>:** la dosis es de 5 mg/kg/día (2,5 mg/kg administrados cada 12 horas). • **Pacientes con insuficiencia renal:** Deben ser monitorizados para adecuar las concentraciones plasmáticas terapéuticas, bien disminuyendo la dosis o incrementando el intervalo de dosificación entre dosis. Como orientación se puede adecuar la dosis en insuficiencia renal teniendo en cuenta los valores de creatinina sérica y aclaramiento de la creatinina endógena y aclaramiento plasmático después de una dosis de carga inicial de 1 mg/kg. El nivel de creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina deben controlarse a intervalos regulares de tiempo con el fin de detectar nefrotoxicidad inicial y/o ajustar el régimen posológico de gentamicina. • **Dosis única diaria** Después de la administración inicial de gentamicina en forma de dosis única, al cabo de 24 horas se debe controlar la función renal y antes de administrar la siguiente dosis se miden los niveles séricos: si el nivel valle es menor de 2 mcg/ml se mantiene la dosis seleccionada; si es mayor de 2 mcg/ml se aumenta el intervalo de dosificación o bien se reduce la dosis siguiente. • **Dosis intermitente** Dado que la concentración sérica de creatinina tiene una alta correlación con la vida media en suero de la gentamicina, esta prueba de laboratorio puede proporcionar una guía para el ajuste del intervalo entre las dosis. El intervalo entre dosis (en horas) puede aproximarse multiplicando el nivel de creatinina sérica (mg/dl) por 8. Por ejemplo, un paciente que pesa 60 kg con un nivel de creatinina sérica de 2 mg/dl podría recibir 60 mg (1 mg/kg) cada 16 horas (2 x 8). En pacientes con infecciones sistémicas graves e insuficiencia renal, puede ser conveniente administrar el antibiótico con mayor frecuencia, pero en dosis reducidas. En tales pacientes, las concentraciones séricas de gentamicina deben medirse de manera que resulten niveles adecuados, pero no excesivos. Una concentración máxima y mínima medida de forma intermitente durante la terapia proporcionará una guía óptima para ajustar la dosis. Después de la dosis inicial habitual, una guía aproximada para determinar la dosis reducida a intervalos de ocho horas es dividir la dosis normalmente recomendada por el nivel de creatinina sérica. Por ejemplo, después de una dosis inicial de 60 mg (1 mg/kg), un paciente que pesa 60 kg con un nivel de creatinina sérica de 2 mg/dl podría recibir 30 mg cada ocho horas (60/2). Cabe señalar que el estado de la función renal puede estar cambiando a lo largo del proceso infeccioso. Se recomienda realizar la determinación de concentraciones plasmáticas de gentamicina al inicio del tratamiento, normalmente tras la tercera dosis de mantenimiento y a continuación, a intervalos de 3-4 días. Con las pautas posológicas en forma de dosis única diaria, siempre se obtienen niveles pico superiores, por lo que únicamente es necesario monitorizar los niveles valle. Gentamicina es fácilmente eliminada de la circulación sistémica por hemodiálisis y en cierta medida por diálisis peritoneal en pacientes con falla renal grave. Por lo tanto, es necesario una dosis complementaria de 1-1,7 mg/kg, tras cada sesión con el fin de restablecer los niveles plasmáticos terapéuticos. • **Otras poblaciones de riesgo:** **<u>Pacientes ancianos</u>**: pueden necesitar dosis de mantenimiento menores que los jóvenes, para obtener concentraciones plasmáticas terapéuticas. La dosis debe ajustarse al peso corporal y a la función renal.

	Pacientes obesos: la dosis inicial debe calcularse en el peso ideal más un 40% de exceso de peso. **Pacientes con quemaduras y pacientes con infecciones graves**: pueden necesitar una administración mayor o intervalos de cuatro a seis horas debido a que en estos casos la vida media del fármaco es menor.
Contraindicaciones[1]	• Hipersensibilidad a la gentamicina, a otros aminoglucósidos o a cualquiera de los componentes de la fórmula. • Antecedente de reacción tóxica seria (ototoxicidad o nefrotoxicidad) con el uso de la gentamicina u otro aminoglucósido.
Precauciones y Advertencias[1]	Se recomienda administrar gentamicina, únicamente cuando no exista otra alternativa terapéutica y se pueda realizar monitorización estricta en pacientes con alteración de la función renal, en tratamientos prolongados o cuando se emplean dosis superiores a las recomendadas, por haber sido comunicados trastornos del VIII par craneal y de la función renal. Con el fin de prevenir potenciales efectos tóxicos en determinados pacientes, deben monitorizarse los niveles plasmáticos de gentamicina, evitando concentraciones pico superiores a 12 mcg/ml y valle superiores a 2 mcg/ml. La aparición de signos de nefro u ototoxicidad determinará un reajuste de la dosificación o de la suspensión del tratamiento según los casos. El régimen antibiótico de gentamicina debe ser revisado tan pronto como sea posible según el tipo de bacteria y la susceptibilidad a los agentes antimicrobianos. **Ototoxicidad** La neurotoxicidad, se manifiesta como ototoxicidad auditiva bilateral y/o vestibular. En primer lugar, suele producirse pérdida de audición en las frecuencias altas, detectable únicamente por audiometría. Puede aparecer vértigo, pudiendo ser indicio de lesión vestibular. El riesgo de ototoxicidad por aminoglucósidos está en relación con el grado de exposición tanto con las concentraciones plasmáticas pico como valle. En todos los pacientes que desarrollen tinnitus, mareos o pérdida de audición, el médico tratante debe considerar la posibilidad de suspender este antibiótico, excepto en aquellos casos en que la gentamicina parece ser el único tratamiento probado. Los pacientes que desarrollan lesiones cocleares o vestibulares pueden no manifestar síntomas durante el tratamiento que advierta de la toxicidad del VIII par craneal, pudiendo producirse pérdida auditiva bilateral total o parcial irreversible, una vez finalizado el mismo. La ototoxicidad debida a aminoglucósidos es, generalmente, irreversible. En pacientes que han sido tratados previamente con fármacos que probablemente afecten la función del VIII par craneal (por ejemplo, estreptomicina, neomicina, kanamicina, etc.), la gentamicina debe usarse con precaución y tener presente que los efectos tóxicos pueden ser acumulativos con estos agentes. Los diuréticos potentes, como el ácido etacrínico y la furosemida, se han asociado con la disfunción del VIII par craneal, y se debe evitar el uso concomitante de cualquiera de estos fármacos con gentamicina. Se cree que los diuréticos intravenosos pueden causar un aumento bastante rápido en los niveles séricos de gentamicina y potenciar la ototoxicidad. **Nefrotoxicidad** La nefrotoxicidad producida por los aminoglucósidos se caracteriza por la existencia de numerosos trastornos renales, afectando principalmente a las células del túbulo proximal, ya que en el córtex se produce acumulación del fármaco. Se produce reabsorción del aminoglucósido a nivel del túbulo renal, con el subsiguiente almacenamiento en las células tubulares. Se manifiesta como un nivel elevado de nitrógeno ureico en sangre o de creatinina en suero o una disminución en el aclaramiento de creatinina y suele ser reversible al finalizar el tratamiento. Puede aparecer hematuria, aumento o disminución de la frecuencia de la micción o del volumen de orina, la alteración del sedimento con cilindruria y enzimuria El riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad, inducida por gentamicina

	es mayor en pacientes con función renal alterada y en aquellos que reciben la dosis terapéutica durante un período de tiempo prolongado, así como terapias concomitantes con otros agentes ototóxicos o nefrotóxicos. Otros factores que pueden aumentar el riesgo de toxicidad son la edad avanzada, la inmadurez renal de los prematuros o recién nacidos y la deshidratación. Debido a las elevadas concentraciones de gentamicina en la orina y en el aparato excretor, los pacientes deben estar bien hidratados para evitar o minimizar la irritación química de los túbulos renales. **Sobreinfección** Al igual que con otros antibióticos, el tratamiento con gentamicina ocasionalmente puede resultar en un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. Si se produce una sobreinfección, se deben tomar las medidas adecuadas. **Acción de Bloqueo Neuromuscular:** Se han notificado casos de bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria en el gato que recibió altas dosis (40 mg/kg) de gentamicina. La posibilidad de que estos fenómenos ocurran en el hombre se debe considerar si la gentamicina se administra a pacientes que reciben anestesia general y/o agentes bloqueadores neuromusculares, como succinilcolina y tubocurarina, o en pacientes que reciben transfusiones masivas de sangre anticoagulada con citrato. Los aminoglucósidos se deben usar con precaución en pacientes con trastornos neuromusculares, como miastenia gravis o parkinsonismo, ya que estos medicamentos pueden agravar la debilidad muscular debido a sus posibles efectos parecidos al curare en la unión neuromuscular. La acción de bloqueo neuromuscular producida por gentamicina en animales puede ser antagonizada por neostigmina o calcio. Durante o después del tratamiento con gentamicina, se han descrito parestesias, tetania, signos positivos de Chvostek y Trousseau y confusión mental en pacientes con hipomagnesemia, hipocalcemia e hipocalemia. Cuando esto ha ocurrido en bebés, se ha descrito tetania y debilidad muscular. Tanto los adultos como los bebés requieren terapia electrolítica correctiva. El control de la función renal durante el tratamiento con gentamicina, como con otros aminoglucósidos, es particularmente importante en tales pacientes. Se ha informado de un síndrome tipo Fanconi, con aminoaciduria y acidosis metabólica en algunos adultos y niños que reciben inyecciones de gentamicina. Contiene bisulfito de sodio, que puede causar reacciones de tipo alérgico, incluyendo síntomas anafilácticos y episodios asmáticos potencialmente mortales en ciertas personas susceptibles. La prevalencia general de la sensibilidad al sulfito en la población general es desconocida y probablemente baja. La sensibilidad al sulfito se observa con mayor frecuencia en personas asmáticas que en personas no asmáticas. En caso de intervención quirúrgica, se debe informar al anestesiólogo de la administración de este medicamento. **"Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros y metabisulfito de sodio que puede causar reacciones de hipersensibilidad especialmente en asmáticos."**
Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción[1]	El uso simultáneo con otros aminoglucósidos o capreomicina, puede aumentar el riesgo de ototoxicidad, nefrotoxicidad y de bloqueo neuromuscular. La administración de aminoglucósidos con amfotericina, clindamicina, vancomicina, agentes inmunosupresores y agentes citotóxicos (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus cisplatino y daunorubicina) pueden aumentar la capacidad para producir nefrotoxicidad. Asimismo, el uso conjunto de aminoglucósidos con cefalosporinas (por ejemplo. cefalotina) puede aumentar la toxicidad del fármaco, con riesgo de nefrotoxicidad.

	El efecto bloqueante neuromuscular de las sales de magnesio puede verse incrementado en pacientes tratados con gentamicina. Los efectos de fármacos utilizados en el tratamiento de miastenia gravis (por ejemplo, neostigmina and piridostigmina) se reducen por el mismo mecanismo. Debe evitarse el uso simultáneo de metoxiflurano con aminoglucósidos, ya que puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad. Los diuréticos potentes como el ácido etacrínico y la furosemida incrementan la ototoxicidad de gentamicina. Los anestésicos hidrocarburos halogenados por inhalación, transfusiones masivas de sangre citratada pueden potenciar el bloqueo neuromuscular. La administración conjunta de gentamicina con bloqueantes neuromusculares, como por ejemplo succinilcolina, pancuronio, tubocurarina, pueden potenciar el bloqueo neuromuscular dando lugar a una prolongada debilidad del músculo esquelético con casos de parálisis respiratoria, por su efecto aditivo al competir el aminoglucósido con la acetilcolina en la placa neuroefectora. La gentamicina puede potenciar medicamentos anticoagulantes como warfarina. Los antihistamínicos, buclizina, ciclizina, loxapina, meclozina, fenotiazinas, tioxantenos o trimetobenzamida, pueden enmascarar los síntomas de ototoxicidad de los aminoglucósidos. Si se produce absorción sistémica de malation, puede interaccionar dando lugar a depresión respiratoria. El uso simultáneo con analgésicos opiáceos puede ser aditivo con los efectos depresores respiratorios a nivel central. El uso simultáneo o secuencial de antibióticos polipeptídicos (colistina, polimixina) con aminoglucósidos puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad y/o de bloqueo neuromuscular que puede dar lugar a depresión o parálisis respiratoria (apnea). Las mezclas de aminoglucósidos con antibióticos beta-lactámicos (penicilina) pueden originar una inactivación mutua significativa. Puede ocurrir una reducción de la vida media sérica cuando un aminoglucósido o medicamentos del tipo penicilina se administran por vías separadas. La inactivación de los aminoglucósidos es clínicamente significativa sólo en pacientes con insuficiencia renal grave. La inactivación puede continuar en muestras de líquidos corporales recogidas para analizar, obteniéndose lecturas inexactas de aminoglucósidos. Estas muestras deben manejarse adecuadamente (valoradas rápidamente, congeladas o tratadas con beta-lactamasas). Cuando se administran simultáneamente aminoglucósidos con indometacina puede disminuirse la eliminación renal del antibiótico con riesgo de toxicidad, por una posible reducción de su aclaramiento renal. El uso concomitante con bifosfonatos puede aumentar el riesgo de hipocalcemia. Carboxipenicilinas (piperacilina): hay estudios en los que se ha registrado inhibición del efecto antibiótico de ambos compuestos al administrarlos a pacientes con insuficiencia renal, por formación de compuestos biológicamente inactivos.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad[1]	**Embarazo** No existen estudios controlados con gentamicina en mujeres embarazadas. Gentamicina atraviesa la placenta y se han detectado concentraciones en sangre fetal del orden de 1/3 de la concentración en sangre materna. Sin embargo, y debido a la posibilidad de la aparición de efectos fetotóxicos, la relación beneficio-riesgo en embarazadas debe estudiarse cuidadosamente cuando se requiera administrar gentamicina a pacientes con infecciones que comprometan la vida en las que no se pueda utilizar un tratamiento alternativo o cuando otros tratamientos hayan fracasado, informando sobre el peligro potencial para el feto. **Lactancia** Gentamicina se excreta en leche materna a concentraciones similares a las plasmáticas. Los aminoglucósidos se absorben escasamente a través del tracto gastrointestinal, por tanto, no es probable que el lactante absorba cantidades significativas de aminoglucósidos o que éstas produzcan problemas graves en él. Se valorará el posible beneficio respecto al riesgo en su administración durante la lactancia.
Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria[1]	La administración de dosis terapéuticas de gentamicina no interfiere en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.
Reacciones adversas[1]	La ototoxicidad y la nefrotoxicidad son los efectos secundarios más comunes asociados con el uso de la gentamicina. Ambos efectos están relacionados con la insuficiencia renal y, por lo tanto, la dosis en dichos pacientes se debe ajustar según lo sugerido. Además, ha habido informes raros de cambios en el balance de electrolitos que incluyen hipocalcemia e hipocalemia causadas por disfunción tubular renal. • **Trastornos del oído y del laberinto:** Puede ocurrir daño vestibular y ototoxicidad. Esto generalmente es reversible si se detecta tempranamente y se ajusta la dosis. • **Trastornos renales y urinarios:** Nefrotoxicidad, insuficiencia renal aguda. • **Trastornos del sistema inmunitario:** Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas. • **Trastorno de la sangre y del sistema linfático:** Anemia, discrasias sanguíneas, granulocitopenia (reversible). • **Trastornos del sistema nervioso** Convulsiones, toxicidad del sistema nervioso central (incluida encefalopatía, confusión, letargo, depresión mental y alucinaciones), bloqueo neuromuscular. • **Trastornos hepatobiliares** Función hepática anormal. • **Trastornos metabólicos y nutricionales** Hipomagnesemia (en tratamiento prolongado). Hipocalemia e hipocalcemia. • **Infecciones e infestaciones** Las combinaciones de antibióticos que contienen gentamicina se han asociado con casos raros de diarrea por Clostridium difficile. • **Desórdenes gastrointestinales** Estomatitis, náusea, vómitos. • **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Urticaria, dermatitis de contacto alérgica, púrpura.
Sobredosis[2]	

	La gentamicina tiene un margen terapéutico estrecho. En caso de acumulación, pueden sobrevenir lesiones renales y lesiones de los nervios cocleovestibulares. **Tratamiento en caso de sobredosis** Suspender el tratamiento. No hay un antídoto específico. La gentamicina se puede eliminar de la sangre por medio de diálisis. **Tratamiento de los bloqueos neuromusculares** En caso de bloqueo neuromuscular, se recomienda la administración de cloruro de calcio, así como el uso de ventilación artificial si es necesario
Propiedades Farmacológicas	
Propiedades Farmacodinámicas[2]	**Mecanismo de acción** La gentamicina es un antibiótico de la familia de los aminoglucósidos. La gentamicina tiene un efecto bactericida tanto en la proliferación como en la latencia de las bacterias. Forma una unión con las subunidades 30S de los ribosomas bacterianos, lo que resulta en una "lectura falsa" del ARNm. **Efectos farmacodinámicos** La actividad bactericida de los aminoglucósidos in vitro es "dependiente de la concentración". Esta actividad bactericida está acompañada por un efecto post-antibiótico prolongado (EPA) y por la resistencia adaptativa a la primera dosis (disminución de la tasa bactericida, aumento de la CMI (Concentración Mínima Inhibitoria) y disminución de la duración de la EPA). En términos de farmacocinética-farmacodinámica (PK/PD), la eficacia está relacionada con la relación entre la concentración máxima obtenida después de una inyección (Cmax) y la CMI del germen involucrado. El efecto terapéutico es máximo si la relación Cmax/CMI es ≥8 a 10; la posología utilizada debe permitir obtener concentraciones plasmáticas máximas de un valor por lo menos igual a 8-10 veces la CMI del germen. La gentamicina se prescribe con mayor frecuencia en probabilística (germen y/o sensibilidad desconocidos), para lograr los objetivos de la PK/PD, dadas las concentraciones críticas de la gentamicina (concentración crítica superior a 4 mg/l), el pico plasmático máximo objetivo es de 30 a 40 mg/l. Los objetivos de la PK/PD siguen siendo los mismos, independientemente del grupo de paciente (insuficiencia renal, adultos mayores > 75 años, obesos, mujeres embarazadas y en período de lactancia). La eficacia de los aminoglucósidos no es influenciada por la densidad bacteriana (ausencia de efecto inóculo). **Mecanismos de resistencia** Los mecanismos de resistencia adquirida con los aminoglucósidos son muy variados. Los más comunes son de origen plasmídico, por la intermediación de genes que codifican enzimas que modifican, de forma variable, los diferentes aminoglucósidos. Otros mecanismos de resistencia adquirida son bombas de expulsión, impermeabilidad o mutación de las proteínas ribosómicas. Estos afectan igualmente de forma variable a los diferentes aminoglucósidos. La enzima AAC(6')-Ib-cr es la primera capaz de inactivar tanto los aminoglucósidos como las quinolonas por acetilación. La frecuencia de resistencia en la flora intestinal durante los tratamientos sistémicos es insignificante porque estas moléculas no son eliminadas a través del tracto digestivo. **Espectro de la actividad antibacteriana** La prevalencia de la resistencia adquirida de algunas especies puede variar según la geografía y el tiempo. Por lo tanto, es útil tener información sobre la prevalencia de la resistencia local, especialmente para el tratamiento de las infecciones graves. Si es

	necesario, es deseable obtener asesoramiento especializado, principalmente porque el interés del medicamento en ciertas infecciones puede ser cuestionado debido al nivel de prevalencia de resistencia local.
	ESPECIES USUALMENTE SENSIBLES
	Aerobios Gram positivos
	Listeria monocytogenes
	Staphylococcus aureus sensible a la meticilina
	Aerobios Gram negativos
	Campylobacter coli
	Campylobacter jejuni
	Citrobacter koseri
	Enterobacter aerogenes
	Enterobacter cloacae
	Escherichia coli
	Francisella tularensis
	Klebsiella oxytoca
	Klebsiella pneumoniae
	Proteus vulgaris
	Salmonella enterica subsp. enterica
	Serratia marcescens
	Yersinia enterolotica
	Yersinia pseudotuberculosis
	ESPECIES INCONSTANTEMENTE SENSIBLES (RESISTENCIA ADQUIRIDA ≥ 10%)
	Aerobios Gram positivos
	Staphylococcus aureus resistente a la meticilina
	Staphylococcus epidermidis
	Staphylococcus haemolyticus
	Aerobios Gram negativos
	Acinetobacter spp.
	Citrobacter freundii
	Morganella morganii
	Proteus mirabilis
	Pseudomonas aeruginosa
	ESPECIES NATURALMENTE RESISTENTES
	Aerobios Gram positivos
	Enterococcus faecalis
	Enterococcus faecium
	Streptococcus spp.
	Aerobios Gram negativos
	Burkholderia cepacia
	Legionella pneumophila

	Stenotrophomonas maltophilia
	Anaerobios
	Otros
	Patógenos atípicos
	Chlamydia spp.
	Chlamydophila spp.
	Mycoplasma spp.
	Ureaplasma urealyticum
	Combinaciones con otros antibióticos La combinación de aminoglucósidos con antibióticos beta-lactámicos es sinérgica in vitro y muestra interés en los modelos animales en términos de la eficacia y de la limitación de la aparición de resistencia. Los aminoglucósidos se utilizan en el contexto de una combinación con el objetivo de buscar una sinergia bactericida (esencialmente demostrada in vitro), evitando la aparición de resistencia y ampliar el espectro de actividad del tratamiento.
Propiedades farmacocinéticas[2]	**Distribución** ● Concentraciones séricas • En el sujeto con una función renal normal Después de la administración por vía I.M. en dosis unitaria de 1 mg/kg, el pico sérico, que se alcanza después de 30 a 60 minutos, es del orden de 4 µg/ml. Las concentraciones plasmáticas activas persisten durante aproximadamente 6 horas. Después de la administración por vía I.M. en dosis unitaria de 160 mg, el pico sérico, que se alcanza después de 30 - 60 minutos, es del orden de 9 µg/ml. Las concentraciones plasmáticas activas persisten durante aproximadamente 8 horas. Después de la administración por vía I.V. por infusión de 30 minutos de 4 mg/kg de peso corporal por día, dividida en 3 dosis, las concentraciones máximas y mínimas de gentamicina medidas en los adultos fueron de 4,7 µg/ml y de 1,0 µg/ml respectivamente. Con la misma dosis diaria administrada una sola vez, se midieron concentraciones máximas y mínimas de 9,5 µg/ml y 0,4 µg/ml. • En sujetos con insuficiencia renal El pico sérico es ligeramente más elevado y las concentraciones plasmáticas son más prolongadas. ● Vida media La vida media de la gentamicina es de poco más de 2 horas en los adultos con una función renal normal. Es de 3,0 - 3,30 horas en los bebés y de 5,25 - 5,50 horas en los neonatos. En presencia de deficiencia de la función renal, esta vida media será más prolongada en la medida que el déficit sea mayor. ● Difusión tisular y humoral Después de la administración por vía parenteral, la gentamicina es recuperada en la mayoría de los tejidos y fluidos biológicos. Los niveles terapéuticos están presentes en el suero. Las concentraciones en el parénquima renal son mucho más altas que los niveles

	plasmáticos. Se encuentran concentraciones del orden del 40 por ciento o más en las secreciones bronquiales, en el hueso infectado, en el líquido y el tejido sinovial, en la piel, en la pleura, en el pericardio, en la cavidad peritoneal y en el líquido ascítico. La gentamicina no entra en la próstata. Cruza la barrera feto-placentaria, en cambio, prácticamente no atraviesa la barrera hematoencefálica. El paso a la leche materna es insignificante. La gentamicina difunde a través de las membranas utilizadas en la hemodiálisis. ● Unión a las proteínas plasmáticas En rangos terapéuticos y en condiciones fisiológicas normales, la unión de la gentamicina a las proteínas plasmáticas es baja, entre el 0 y el 3 por ciento. **Biotransformación** La gentamicina no experimenta transformación metabólica. **Eliminación** La excreción del antibiótico es esencialmente renal por filtración glomerular en forma no metabolizada y, por lo tanto, activa. Existe una pequeña reabsorción tubular. En promedio, el 60 por ciento de la dosis inyectada es excretada en la orina durante las primeras 6 horas y el 85 por ciento después de 24 horas. Después de una inyección de 160 mg de gentamicina, los niveles urinarios son, en promedio, de 188 µg/ml durante las 8 horas posteriores a la inyección, de 60 µg/ml entre las 8 y las 16 horas y de 34 µg/ml entre las 16 y las 24 horas. La excreción urinaria disminuye en paralelo con el grado de insuficiencia renal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal no anúricos, las concentraciones urinarias obtenidas en las muestras recogidas 12-24 horas después de la inyección (8 a 10 µg/ml) continuaban siendo más altas que la CMI de los gérmenes sensibles. El aclaramiento renal de la gentamicina disminuye en proporción a la insuficiencia renal, pero sin ningún cambio significativo en el índice de aclaramiento renal/aclaramiento de creatinina, el cual se mantiene cerca del 60 al 70 por ciento. Las concentraciones biliares son generalmente bajas, lo que refleja un bajo aclaramiento biliar.
Datos Preclínicos de Seguridad$_2$	**Toxicidad crónica** En el desarrollo de los estudios de toxicidad crónica realizados en ratas y perros, se observaron efectos nefrotóxicos y ototóxicos. **Potencial genotóxico y carcinogénesis** El potencial mutagénico de la gentamicina no se ha estudiado de conformidad con los requisitos reglamentarios. No se requieren datos de la carcinogenicidad debido a la corta duración de la utilización del medicamento. **Toxicidad reproductiva** Como se observa en la familia de los aminoglucósidos, existe con la gentamicina el riesgo potencial de daño renal y auditivo (oído interno) para el feto. Se han documentado anomalías renales en ratas y cobayas después de la administración de gentamicina en las hembras.
Datos Farmacéuticos	
Lista de excipientes	Alcohol Bencílico Metabisulfito de Sodio EDTA Disódico Hidróxido de sodio / Acido Clorhídrico

	Agua para inyección
Periodo de validez	24 meses
Precauciones especiales de conservación	Consérvese a temperaturas inferiores a 30°C en su material de envase y empaque original
Modo de preparación	Diluir cada ampolla de gentamicina en 200 mL de cloruro de sodio al 0,9 % o de dextrosa al 5%. Esta solución es estable por 48 horas a temperatura ambiente (30°C). La solución resultante debe ser clara, traslúcida y libre de partículas extrañas.
Naturaleza y contenido del envase	Ampolla de vidrio tipo I, incolora
Referencias Bibliográficas	1. INVIMA. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Comisión Revisora. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. Acta # 14 de 2018. Sesión ordinaria. 21 y 22 de mayo de 2018. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/1192837/Acta-No-14-de-2018-SEM.pdf/75aaf290-78f8-ccfb-034d-963bd6240d3a?t=1559834416046 2. Ansm. Agence national de sécurité du médicament et des produicts de santé. Résumé des caractéristiques du produit. Gentamicine Panpharma 160 mg, solution injectable. Disponible en: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68868512&typedoc=R&ref=R0345730.htm

Histórico Control de cambios Vitalis S.A.C.I.

Fecha	Versión	Tipo de Cambio	Responsable	Descripción
03.03.2020	1	Aprobación	**Luz Adriana Aristizabal, M.D**	Aprobación
03.03.2020	1	Creación	**Katalina Rodriguez**	Elaboración IPP

FICHA TÉCNICA CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS

Nombre del Producto :	GENTAMICINA 0.3% GOTAS OFT FCO GOTx6 mL	
Molécula y concentración :	GENTAMICINA BASE 3 mg	
Forma Farmaceutica :	SOLUCIÓN OFTÁLMICA	
Presentación :	CAJA X 1 FRASCO X 6 ML	
Código Interno Procaps :	300000975	
Fabricante :	PHARMAYECT S.A.	
Modalidad Registro Sanitario :	FABRICAR Y VENDER	
Código CUM :	19929683-1	
No. Registro INVIMA :	INVIMA 2023M-0001654-R3	**Vence :** 2028/04/03
Vida útil del producto:	2 años	
EAN 13 :	7703153013271	**EAN 14 :** N.A
Código Arancelario :	3004201900	

ENVASE	**Tipo :**	FRASCO
	Material :	FRASCO GOTERO PLASTICO
	Cantidad Contenida por Unidad Mínima de Despacho :	1 FRASCO X 6 ML

EMPAQUE	**Tipo :**	CAJA PLEGADIZA
	Material :	CARTON
	Cantidad Contenida :	CAJA X 1 FRASCO X 6 ML
	Dimensiones del empaque :	LARGO: 26 +- 1 mm; ANCHO: 26 +- 1 mm; ALTO: 66 +- 1 mm

PESO	**Plegadiza vacia :**	3,000 G
	Peso neto :	12,000 G
	Peso Bruto :	15,000 G

UNIDAD DE SUB-EMPAQUE CORRUGADA	**Unidades por Corrugada :**	60 UND
	Dimensiones de la Corrugada :	LARGO: 285 +- 3 mm; ANCHO: 160 +- 3 mm; ALTO: 84 +- 3 mm

El producto tiene IVA ?	
Condiciones especiales de Almacenamiento :	ALMACENAR A TEMPERATURA NOMAYOR A 30°C PROTEGER DEL CALOR Y DE LA LUZ.
Requiere Cadena de Frío ?	NO
Codigo ATC :	S01AA11
Sistema Orgánico :	ORGANOS DE LOS SENTIDOS.
Grupo Farmacológico :	OFTALMOLOGICOS.
Subgrupo Farmacológico :	ANTIINFECCIOSOS.
Subgrupo Químico :	ANTIBIOTICOS.
Via de administración :	OFTALMICA

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL.

FICHA TÉCNICA CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS

Indicaciones :	INFECCIONES OCULARES PRODUCIDAS POR GERMENES SENSIBLES A LA GENTAMICINA
Contraindicaciones y advertencias :	HIPERSENSIBILIDAD A LA GENTAMICINA Y OTROS AMINOGLUCOSIDOS, INFECCIONES MICOTICAS Y VIRALES. HIPERSENSIBILIDAD A LA GENTAMICINA O A OTROS AMINOGLUCÓSIDOS TRATAMIENTO PREVIO O CONCOMITANTE CON MEDICAMENTOS OTOTÓXICOS O NEFROTÓXICOS, RECIÉN NACIDOS, ANCIANOS, EMBARAZO Y LACTANCIA. DURANTE EL TRATAMIENTO SE DEBEN CONTROLAR LA FUNCIÓN RENAL Y AUDITIVA ESPECIALMENTE EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL. ADMINÍSTRESE CON PRECAUCIÓN EN PACIENTES CON TRASTORNOS NEUROLÓGICOS. CEÑIRSE A LA DOSIS Y AL TIEMPO ESTRICTAMENTE NECESARIO .... "

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL.

Información Para Prescribir
Gentamicina 40 mg/1 mL

Ítem	Descripción
Nombre del medicamento	Gentamicina 40 mg/1 mL
Composición	Cada ampolla de 1 mL contiene: Gentamicina Sulfato equivalente a Gentamicina Base 40 mg. Excipientes c.s.p.
Forma farmacéutica	Solución Inyectable
Clasificación terapéutica	Clase farmacoterapéutica: Otros aminoglucósidos, código ATC: J01GB03
Vía de administración	IM
Datos Clínicos	
Indicaciones[1]	Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la Gentamicina.
Dosis, Posología, Grupo Etario[1]	La dosis y pauta de administración se establecen según la gravedad de la infección, la sensibilidad del microorganismo responsable, la edad, el peso, la función renal y el estado general del paciente. En pacientes con infecciones graves y en casos de insuficiencia renal es aconsejable la monitorización de los niveles plasmáticos de gentamicina. El rango terapéutico de la gentamicina está comprendido entre 5 y 10 mcg/ml, siendo el pico no superior a 10-12 mcg/ml (medido de 15 a 30 minutos después de la inyección) y el valle inferior a 2 mcg/ml (medido justo antes de la dosis siguiente). La gentamicina se administra normalmente por vía intramuscular, pero puede administrarse por vía intravenosa cuando la administración intramuscular no es factible, por ejemplo, en pacientes en shock, con trastornos hemorrágicos, quemaduras graves o reducción de la masa muscular. La dosis recomendada y las precauciones para la administración IM y IV son idénticas. Cuando se administra por vía intravenosa, la dosis prescrita debe administrarse lentamente durante no menos de 3 minutos directamente en una vena o en el tapón venoso. La administración intravenosa directa rápida puede dar lugar, inicialmente, a concentraciones potencialmente neurotóxicas y es esencial que la dosis prescrita se administre durante el período de tiempo recomendado. Alternativamente, la dosis prescrita puede disolverse en 50 a 100 ml de solución salina normal o dextrosa en agua destilada al 5%, pero no en soluciones que contengan bicarbonato, y la solución se infunde durante un periodo de 30-120 minutos. En lactantes y niños, el volumen de la solución para diluir debe ser menor. • **Pacientes con función renal normal:** **Adultos:** 3 mg/kg/día, administrada en forma de dosis única diaria o repartidas en tres dosis, 1 mg/kg cada 8 h. Para el tratamiento de infecciones graves y en aquellos casos en que la susceptibilidad del germen es baja, puede ser necesaria una dosis máxima diaria de 5 mg/kg. En infecciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística dosis de 8-10 mg/kg/día están recomendadas. Si inicialmente se administra una dosis mayor a 3 mg/kg/día, se debe reducir a 3 mg/kg/día cuando esté clínicamente indicado. La duración usual del tratamiento con gentamicina es de siete a diez días, pero en caso necesario el fármaco puede administrarse durante períodos prolongados de tiempo, preferiblemente a dosis menores y se recomienda el control de la función renal, auditiva y vestibular, ya que es más probable que ocurra toxicidad con el tratamiento extendido. La administración en forma de dosis única diaria (3 mg/kg/día) por infusión intravenosa durante 60 minutos es una pauta posológica alternativa en pacientes adultos no neutropénicos y pacientes immunocompetentes con una función renal normal. La dosis única diaria será utilizada en las indicaciones clínicas donde se haya demostrado su eficacia. **Niños:** la dosis es de 6 a 7,5 mg/kg/día (2-2,5 mg/kg administrados cada 8 horas). **Lactantes y recién nacidos de más de una semana:** la dosis es de 7,5 mg/kg/día (2,5 mg/kg administrados cada 8 horas). **Prematuros o recién nacidos a término de hasta una semana de edad:** la dosis es de 5 mg/kg/día (2,5 mg/kg administrados cada 12 horas).

	• **Pacientes con insuficiencia renal:** Deben ser monitorizados para adecuar las concentraciones plasmáticas terapéuticas, bien disminuyendo la dosis o incrementando el intervalo de dosificación entre dosis. Como orientación se puede adecuar la dosis en insuficiencia renal teniendo en cuenta los valores de creatinina sérica y aclaramiento de la creatinina endógena y aclaramiento plasmático después de una dosis de carga inicial de 1 mg/kg. El nivel de creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina deben controlarse a intervalos regulares de tiempo con el fin de detectar nefrotoxicidad inicial y/o ajustar el régimen posológico de gentamicina. • **Dosis única diaria** Después de la administración inicial de gentamicina en forma de dosis única, al cabo de 24 horas se debe controlar la función renal y antes de administrar la siguiente dosis se miden los niveles séricos: si el nivel valle es menor de 2 mcg/ml se mantiene la dosis seleccionada; si es mayor de 2 mcg/ml se aumenta el intervalo de dosificación o bien se reduce la dosis siguiente. • **Dosis intermitente** Dado que la concentración sérica de creatinina tiene una alta correlación con la vida media en suero de la gentamicina, esta prueba de laboratorio puede proporcionar una guía para el ajuste del intervalo entre las dosis. El intervalo entre dosis (en horas) puede aproximarse multiplicando el nivel de creatinina sérica (mg/dl) por 8. Por ejemplo, un paciente que pesa 60 kg con un nivel de creatinina sérica de 2 mg/dl podría recibir 60 mg (1 mg/kg) cada 16 horas (2 x 8). En pacientes con infecciones sistémicas graves e insuficiencia renal, puede ser conveniente administrar el antibiótico con mayor frecuencia, pero en dosis reducidas. En tales pacientes, las concentraciones séricas de gentamicina deben medirse de manera que resulten niveles adecuados, pero no excesivos. Una concentración máxima y mínima medida de forma intermitente durante la terapia proporcionará una guía óptima para ajustar la dosis. Después de la dosis inicial habitual, una guía aproximada para determinar la dosis reducida a intervalos de ocho horas es dividir la dosis normalmente recomendada por el nivel de creatinina sérica. Por ejemplo, después de una dosis inicial de 60 mg (1 mg/kg), un paciente que pesa 60 kg con un nivel de creatinina sérica de 2 mg/dl podría recibir 30 mg cada ocho horas (60/2). Cabe señalar que el estado de la función renal puede estar cambiando a lo largo del proceso infeccioso. Se recomienda realizar la determinación de concentraciones plasmáticas de gentamicina al inicio del tratamiento, normalmente tras la tercera dosis de mantenimiento y a continuación, a intervalos de 3-4 días. Con las pautas posológicas en forma de dosis única diaria, siempre se obtienen niveles pico superiores, por lo que únicamente es necesario monitorizar los niveles valle. Gentamicina es fácilmente eliminada de la circulación sistémica por hemodiálisis y en cierta medida por diálisis peritoneal en pacientes con falla renal grave. Por lo tanto, es necesario una dosis complementaria de 1-1,7 mg/kg, tras cada sesión con el fin de restablecer los niveles plasmáticos terapéuticos. • **Otras poblaciones de riesgo:** **Pacientes ancianos**: pueden necesitar dosis de mantenimiento menores que los jóvenes, para obtener concentraciones plasmáticas terapéuticas. La dosis debe ajustarse al peso corporal y a la función renal. **Pacientes obesos**: la dosis inicial debe calcularse en el peso ideal más un 40% de exceso de peso. **Pacientes con quemaduras y pacientes con infecciones graves**: pueden necesitar una administración mayor o intervalos de cuatro a seis horas debido a que en estos casos la vida media del fármaco es menor.
Contraindicaciones$_2$	• Hipersensibilidad a la gentamicina, a otros aminoglucósidos o a cualquiera de los componentes de la fórmula. • Antecedente de reacción tóxica seria (ototoxicidad o nefrotoxicidad) con el uso de la gentamicina u otro aminoglucósido.
Precauciones y Advertencias$_1$	Se recomienda administrar gentamicina, únicamente cuando no exista otra alternativa terapéutica y se pueda realizar monitorización estricta en pacientes con alteración de la función renal, en tratamientos prolongados o cuando se emplean dosis superiores a las recomendadas, por haber sido comunicados trastornos del VIII par craneal y de la función renal.

	Con el fin de prevenir potenciales efectos tóxicos en determinados pacientes, deben monitorizarse los niveles plasmáticos de gentamicina, evitando concentraciones pico superiores a 12 mcg/ml y valle superiores a 2 mcg/ml. La aparición de signos de nefro u ototoxicidad determinará un reajuste de la dosificación o de la suspensión del tratamiento según los casos. El régimen antibiótico de gentamicina debe ser revisado tan pronto como sea posible según el tipo de bacteria y la susceptibilidad a los agentes antimicrobianos. **Ototoxicidad** La neurotoxicidad, se manifiesta como ototoxicidad auditiva bilateral y/o vestibular. En primer lugar, suele producirse pérdida de audición en las frecuencias altas, detectable únicamente por audiometría. Puede aparecer vértigo, pudiendo ser indicio de lesión vestibular. El riesgo de ototoxicidad por aminoglucósidos está en relación con el grado de exposición tanto con las concentraciones plasmáticas pico como valle. En todos los pacientes que desarrollen tinnitus, mareos o pérdida de audición, el médico tratante debe considerar la posibilidad de suspender este antibiótico, excepto en aquellos casos en que la gentamicina parece ser el único tratamiento probado. Los pacientes que desarrollan lesiones cocleares o vestibulares pueden no manifestar síntomas durante el tratamiento que advierta de la toxicidad del VIII par craneal, pudiendo producirse pérdida auditiva bilateral total o parcial irreversible, una vez finalizado el mismo. La ototoxicidad debida a aminoglucósidos es, generalmente, irreversible. En pacientes que han sido tratados previamente con fármacos que probablemente afecten la función del VIII par craneal (por ejemplo, estreptomicina, neomicina, kanamicina, etc.), la gentamicina debe usarse con precaución y tener presente que los efectos tóxicos pueden ser acumulativos con estos agentes. Los diuréticos potentes, como el ácido etacrínico y la furosemida, se han asociado con la disfunción del VIII par craneal, y se debe evitar el uso concomitante de cualquiera de estos fármacos con gentamicina. Se cree que los diuréticos intravenosos pueden causar un aumento bastante rápido en los niveles séricos de gentamicina y potenciar la ototoxicidad. **Nefrotoxicidad** La nefrotoxicidad producida por los aminoglucósidos se caracteriza por la existencia de numerosos trastornos renales, afectando principalmente a las células del túbulo proximal, ya que en el córtex se produce acumulación del fármaco. Se produce reabsorción del aminoglucósido a nivel del túbulo renal, con el subsiguiente almacenamiento en las células tubulares. Se manifiesta como un nivel elevado de nitrógeno ureico en sangre o de creatinina en suero o una disminución en el aclaramiento de creatinina y suele ser reversible al finalizar el tratamiento. Puede aparecer hematuria, aumento o disminución de la frecuencia de la micción o del volumen de orina, la alteración del sedimento con cilindruria y enzimuria El riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad, inducida por gentamicina es mayor en pacientes con función renal alterada y en aquellos que reciben la dosis terapéutica durante un período de tiempo prolongado, así como terapias concomitantes con otros agentes ototóxicos o nefrotóxicos. Otros factores que pueden aumentar el riesgo de toxicidad son la edad avanzada, la inmadurez renal de los prematuros o recién nacidos y la deshidratación. Debido a las elevadas concentraciones de gentamicina en la orina y en el aparato excretor, los pacientes deben estar bien hidratados para evitar o minimizar la irritación química de los túbulos renales. **Sobreinfección** Al igual que con otros antibióticos, el tratamiento con gentamicina ocasionalmente puede resultar en un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. Si se produce una sobreinfección, se deben tomar las medidas adecuadas. **Acción de Bloqueo Neuromuscular:** Se han notificado casos de bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria en el gato que recibió altas dosis (40 mg/kg) de gentamicina. La posibilidad de que estos fenómenos ocurran en el hombre se debe considerar si la gentamicina se administra a pacientes que reciben anestesia general y/o agentes bloqueadores neuromusculares, como succinilcolina y tubocurarina, o en pacientes que reciben transfusiones masivas de sangre anticoagulada con citrato. Los aminoglucósidos se deben usar con precaución en pacientes con trastornos neuromusculares, como miastenia gravis o parkinsonismo, ya que estos medicamentos pueden agravar la debilidad muscular debido a sus posibles efectos parecidos al curare en la unión neuromuscular. La acción de bloqueo neuromuscular producida por gentamicina en animales puede ser antagonizada por neostigmina o calcio.

	Durante o después del tratamiento con gentamicina, se han descrito parestesias, tetania, signos positivos de Chvostek y Trousseau y confusión mental en pacientes con hipomagnesemia, hipocalcemia e hipocalemia. Cuando esto ha ocurrido en bebés, se ha descrito tetania y debilidad muscular. Tanto los adultos como los bebés requieren terapia electrolítica correctiva. El control de la función renal durante el tratamiento con gentamicina, como con otros aminoglucósidos, es particularmente importante en tales pacientes. Se ha informado de un síndrome tipo Fanconi, con aminoaciduria y acidosis metabólica en algunos adultos y niños que reciben inyecciones de gentamicina. Contiene bisulfito de sodio, que puede causar reacciones de tipo alérgico, incluyendo síntomas anafilácticos y episodios asmáticos potencialmente mortales en ciertas personas susceptibles. La prevalencia general de la sensibilidad al sulfito en la población general es desconocida y probablemente baja. La sensibilidad al sulfito se observa con mayor frecuencia en personas asmáticas que en personas no asmáticas. En caso de intervención quirúrgica, se debe informar al anestesiólogo de la administración de este medicamento. **"Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros y metabisulfito de sodio que puede causar reacciones de hipersensibilidad especialmente en asmáticos."**
Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción[1]	El uso simultáneo con otros aminoglucósidos o capreomicina, puede aumentar el riesgo de ototoxicidad, nefrotoxicidad y de bloqueo neuromuscular. La administración de aminoglucósidos con amfotericina, clindamicina, vancomicina, agentes inmunosupresores y agentes citotóxicos (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus cisplatino y daunorubicina) pueden aumentar la capacidad para producir nefrotoxicidad. Asimismo, el uso conjunto de aminoglucósidos con cefalosporinas (por ejemplo. cefalotina) puede aumentar la toxicidad del fármaco, con riesgo de nefrotoxicidad. El efecto bloqueante neuromuscular de las sales de magnesio puede verse incrementado en pacientes tratados con gentamicina. Los efectos de fármacos utilizados en el tratamiento de miastenia gravis (por ejemplo, neostigmina and piridostigmina) se reducen por el mismo mecanismo. Debe evitarse el uso simultáneo de metoxiflurano con aminoglucósidos, ya que puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad. Los diuréticos potentes como el ácido etacrínico y la furosemida incrementan la ototoxicidad de gentamicina. Los anestésicos hidrocarburos halogenados por inhalación, transfusiones masivas de sangre citratada pueden potenciar el bloqueo neuromuscular. La administración conjunta de gentamicina con bloqueantes neuromusculares, como por ejemplo succinilcolina, pancuronio, tubocurarina, pueden potenciar el bloqueo neuromuscular dando lugar a una prolongada debilidad del músculo esquelético con casos de parálisis respiratoria, por su efecto aditivo al competir el aminoglucósido con la acetilcolina en la placa neuroefectora. La gentamicina puede potenciar medicamentos anticoagulantes como warfarina. Los antihistamínicos, buclizina, ciclizina, loxapina, meclozina, fenotiazinas, tioxantenos o trimetobenzamida, pueden enmascarar los síntomas de ototoxicidad de los aminoglucósidos. Si se produce absorción sistémica de malation, puede interaccionar dando lugar a depresión respiratoria. El uso simultáneo con analgésicos opiáceos puede ser aditivo con los efectos depresores respiratorios a nivel central. El uso simultáneo o secuencial de antibióticos polipeptídicos (colistina, polimixina) con aminoglucósidos puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad y/o de bloqueo neuromuscular que puede dar lugar a depresión o parálisis respiratoria (apnea). Las mezclas de aminoglucósidos con antibióticos beta-lactámicos (penicilina) pueden originar una inactivación mutua significativa. Puede ocurrir una reducción de la vida media sérica cuando un aminoglucósido o medicamentos del tipo penicilina se administran por vías separadas. La inactivación de los aminoglucósidos es clínicamente significativa sólo en pacientes con insuficiencia renal grave. La inactivación puede continuar en muestras de líquidos corporales recogidas para analizar, obteniéndose lecturas inexactas de aminoglucósidos. Estas muestras deben manejarse adecuadamente (valoradas rápidamente, congeladas o tratadas con beta-lactamasas).

	Cuando se administran simultáneamente aminoglucósidos con indometacina puede disminuirse la eliminación renal del antibiótico con riesgo de toxicidad, por una posible reducción de su aclaramiento renal. El uso concomitante con bifosfonatos puede aumentar el riesgo de hipocalcemia. Carboxipenicilinas (piperacilina): hay estudios en los que se ha registrado inhibición del efecto antibiótico de ambos compuestos al administrarlos a pacientes con insuficiencia renal, por formación de compuestos biológicamente inactivos.
Embarazo, Lactancia y Fertilidad[1]	**Embarazo** No existen estudios controlados con gentamicina en mujeres embarazadas. Gentamicina atraviesa la placenta y se han detectado concentraciones en sangre fetal del orden de 1/3 de la concentración en sangre materna. Sin embargo, y debido a la posibilidad de la aparición de efectos fetotóxicos, la relación beneficio-riesgo en embarazadas debe estudiarse cuidadosamente cuando se requiera administrar gentamicina a pacientes con infecciones que comprometan la vida en las que no se pueda utilizar un tratamiento alternativo o cuando otros tratamientos hayan fracasado, informando sobre el peligro potencial para el feto. **Lactancia** Gentamicina se excreta en leche materna a concentraciones similares a las plasmáticas. Los aminoglucósidos se absorben escasamente a través del tracto gastrointestinal, por tanto, no es probable que el lactante absorba cantidades significativas de aminoglucósidos o que éstas produzcan problemas graves en él. Se valorará el posible beneficio respecto al riesgo en su administración durante la lactancia.
Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria[1]	La administración de dosis terapéuticas de gentamicina no interfiere en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.
Reacciones adversas[1]	La ototoxicidad y la nefrotoxicidad son los efectos secundarios más comunes asociados con el uso de la gentamicina. Ambos efectos están relacionados con la insuficiencia renal y, por lo tanto, la dosis en dichos pacientes se debe ajustar según lo sugerido. Además, ha habido informes raros de cambios en el balance de electrolitos que incluyen hipocalcemia e hipocalemia causadas por disfunción tubular renal. • **Trastornos del oído y del laberinto:** Puede ocurrir daño vestibular y ototoxicidad. Esto generalmente es reversible si se detecta tempranamente y se ajusta la dosis. • **Trastornos renales y urinarios:** Nefrotoxicidad, insuficiencia renal aguda. • **Trastornos del sistema inmunitario:** Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas. • **Trastorno de la sangre y del sistema linfático:** Anemia, discrasias sanguíneas, granulocitopenia (reversible). • **Trastornos del sistema nervioso** Convulsiones, toxicidad del sistema nervioso central (incluida encefalopatía, confusión, letargo, depresión mental y alucinaciones), bloqueo neuromuscular. • **Trastornos hepatobiliares** Función hepática anormal. • **Trastornos metabólicos y nutricionales** Hipomagnesemia (en tratamiento prolongado). Hipocalemia e hipocalcemia. • **Infecciones e infestaciones** Las combinaciones de antibióticos que contienen gentamicina se han asociado con casos raros de diarrea por Clostridium difficile. • **Desórdenes gastrointestinales** Estomatitis, náusea, vómitos. • **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Urticaria, dermatitis de contacto alérgica, púrpura.

Sobredosis$_2$	Como en el caso de otros aminoglucósidos, la toxicidad se asocia con niveles séricos superiores a un valor crítico. En pacientes con función renal normal, es poco probable que se alcancen niveles séricos tóxicos (superiores a 10 microgramos / ml) después de la administración de las dosis recomendadas. Cuando se producen niveles más altos debido a insuficiencia renal, se debe reducir la dosis. En caso de sobredosis o reacción tóxica, la diálisis peritoneal o la hemodiálisis disminuirán los niveles séricos de gentamicina. Las sales de calcio administradas por vía intravenosa se han utilizado para contrarrestar el bloqueo neuromuscular causado por la gentamicina.
Propiedades Farmacológicas	
Propiedades Farmacodinámicas$_2$	La gentamicina suele tener acción bactericida. Aunque el mecanismo exacto de acción no se ha dilucidado completamente, el fármaco parece inhibir la síntesis de proteínas en bacterias susceptibles al unirse irreversiblemente a las subunidades ribosómicas 30S. En general, la gentamicina es activa contra muchas bacterias gramnegativas aerobias y algunas bacterias grampositivas aerobias. La gentamicina es inactiva contra hongos, virus y la mayoría de las bacterias anaerobias. In vitro, concentraciones de gentamicina de 1-8 µg/ml inhiben la mayoría de cepas susceptibles de *Escherichia coli , Haemophilus influenzae, Moraxella lacunata, Neisseria*, indol positivo y negativo, Proteus, Pseudomonas (incluyendo la mayoría de cepas de *P. Aeruginosa*), *Staphylococcus aureus , S. epidermidis y Serratia*. Sin embargo, diferentes especies y diferentes cepas de la misma especie pueden exhibir grandes variaciones en la susceptibilidad in vitro. Además, la susceptibilidad in vitro no siempre se correlaciona con la actividad in vivo. La gentamicina es mínimamente activa contra Estreptococos. La resistencia natural y adquirida a la gentamicina se ha demostrado tanto en bacterias gramnegativas como grampositivas. La resistencia a la gentamicina puede deberse a la disminución de la permeabilidad de la pared celular bacteriana, alteración del sitio de unión al ribosoma o la presencia de un factor de resistencia mediado por plásmidos que se adquiere por conjugación. La resistencia mediada por plásmidos permite que las bacterias resistentes modifiquen enzimáticamente el fármaco mediante acetilación, fosforilación o adenilación, y pueden transferirse entre organismos de la misma especie o de especies diferentes. La resistencia a otros aminoglucósidos y varios otros antiinfecciosos (p. Ej., Cloranfenicol, sulfonamidas, tetraciclina) puede transferirse al mismo plásmido. Hay resistencia cruzada parcial entre gentamicina y otros aminoglucósidos.
Propiedades farmacocinéticas$_2$	**<u>Distribución</u>** El volumen de distribución de gentamicina es aproximadamente equivalente al volumen de agua extracelular. En el recién nacido, el agua representa del 70 al 75% del peso corporal, en comparación con el 50 al 55% en los adultos. El compartimento de agua extracelular es más grande (40% del peso corporal en comparación con el 25% del peso corporal en adultos). Por lo tanto, el volumen de distribución de gentamicina por kg de peso corporal se ve afectado y disminuye al aumentar la edad desde 0.5 a 0.7 L/kg para un recién nacido prematuro a 0.25 L/kg para un adolescente. El mayor volumen de distribución por kg de peso corporal significa que para una concentración sanguínea máxima adecuada se necesita administrar una dosis más alta por kg de peso corporal. **<u>Eliminación</u>** La gentamicina no se metaboliza en el cuerpo, se excreta sin cambios en forma microbiológicamente activa principalmente a través de los riñones. En pacientes con función renal normal, la vida media de eliminación es de aproximadamente 2 a 3 horas. En neonatos, la tasa de eliminación se reduce debido a la función renal inmadura. La vida media de eliminación promedia aproximadamente 8 horas en recién nacidos a una edad gestacional de 26 a 34 semanas en comparación con aproximadamente 6.7 horas en recién nacidos a una edad gestacional de 35 a 37 semanas.

	En consecuencia, los valores de aclaramiento aumentan de aproximadamente 0.05 L/h en neonatos a una edad gestacional de 27 semanas, a 0.2 L/h en neonatos a una edad gestacional de 40 semanas.
Datos preclínicos de seguridad[2]	No hay datos preclínicos de relevancia para el prescriptor que sean adicionales a los ya incluidos en otras secciones.
Datos Farmacéuticos	
Lista de excipientes	EDTA Disódico Metabisulfito de Sodio Alcohol Bencílico Agua para inyección
Incompatibilidades[1]	Los aminoglucósidos deben ser administrados de forma separada, cualquiera que sea su vía de administración, no debiendo ser físicamente premezclados con otros fármacos.
Periodo de validez	24 meses
Precauciones especiales de conservación	Almacenar a temperaturas inferiores a 30°c en su material de envase y empaque original
Naturaleza y contenido del envase	Ampolla de vidrio tipo I, incoloro
Modo de preparación	No requiere
Referencias Bibliográficas	1. INVIMA. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Comisión Revisora. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. Acta # 14 de 2018. Sesión ordinaria. 21 y 22 de mayo de 2018. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/1192837/Acta-No-14-de-2018-SEM.pdf/75aaf290-78f8-ccfb-034d-963bd6240d3a?t=1559834416046 2. SmPC. Gentamicin 40 mg/ml Injection. Disponible en: https://www.medicines.org.uk/emc/product/6531/smpc

Control de cambios

Fecha Elaboración	Versión	Tipo de Cambio	Responsable	Descripción
10.02.2020	1	Aprobación	**Luz Adriana Aristizabal, M.D**	Aprobación
10.02.2020	1	Creación	**Katalina Rodríguez**	Elaboración de IPP

FICHA TÉCNICA CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS

Nombre del Producto :	GENTAMICINA 80 mg/2 mL X10		
Molécula y concentración :	GENTAMICINA BASE 80 mg		
Forma Farmaceutica :	SOLUCION INYECTABLE		
Presentación :	CAJA X 10 AMPOLLAS X 2 ML		
Código Interno Procaps :	300000309		
Fabricante :	PHARMAYECT S.A.		
Modalidad Registro Sanitario :	FABRICAR Y VENDER		
Código CUM :	19988939-4		
No. Registro :	INVIMA 2021M-0008197-R1	**Vence :** 03.09.2026	
Vida útil del producto:	3 años		
EAN 13 :	7707184160690	**EAN 14 :** N.A	
Código Arancelario :	3004201900		

ENVASE	**Tipo :**	AMPOLLA
	Material :	AMPOLLA DE VIDRIO 2 ML
	Cantidad Contenida por Unidad Mínima de Despacho :	1 AMPOLLA X 2 ML

EMPAQUE	**Tipo :**	CAJA PLEGADIZA
	Material :	CARTON
	Cantidad Contenida :	CAJA X 10 AMPOLLAS X 2 ML
	Dimensiones del empaque :	LARGO: 68 +- 1 mm; ANCHO: 25 +- 1 mm; ALTO: 66 +- 1 mm

PESO	**Plegadiza vacia :**	36.000 G
	Peso neto :	4.000 G
	Peso Bruto :	40.000 G

UNIDAD DE SUB-EMPAQUE CORRUGADA	**Unidades por Corrugada :**	142 UND
	Dimensiones de la Corrugada :	LARGO: 385 +- 3 mm; ANCHO: 382 +- 3 mm; ALTO: 135 +- 3 mm;

El producto tiene IVA ?	
Condiciones especiales de Almacenamiento :	ALMACENAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL.
Requiere Cadena de Frío ?	NO
Codigo ATC :	J01GB03
Sistema Orgánico :	ANTIINFECCIOSOS PARA USO SISTEMICO.
Grupo Farmacológico :	ANTIBACTERIANOS PARA USO SISTEMICO
Subgrupo Farmacológico :	AMINOGLUCOSIDOS ANTIBACTERIANOS
Subgrupo Químico :	OTROS AMINOGIUCOSIDOS
Via de administración :	INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSA
Indicaciones	INFECCIONES PRODUCIDAS POR GERMENES SENSIBLES A LA GENTAMICINA.
ContraIndicaciones y Advertencias	HIPERSENSIBILIDAD A LA GENTAMICINA A CUALQUIERA DE LOS EXCIPIENTES DEL PRODUCTO O A OTROS AMINOGLICÓSIDOS. - TRATAMIENTO PREVIO O CONCOMITANTE CON MEDICAMENTOS OTO O NEFROTÓXICOS. - MIASTENIA GRAVIS - RECIÉN NACIDOS, ANCIANOS. - EMBARAZO Y LACTANCIA NUEVAS PRECAUCIONES O ADVERTENCIAS ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO DURANTE

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL.

FICHA TÉCNICA CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS

	EL TRATAMIENTO SE DEBEN CONTROLAR LAS FUNCIONES RENAL Y AUDITIVA ESPECIALMENTE EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL. SE HA NOTIFICADO OTOTOXICIDAD (INCLUIDA LA PÉRDIDA AUDITIVA IRREVERSIBLE) DESPUÉS DEL USO DE AMINOGLUCÓSIDOS, INCLUIDA LA GENTAMICINA. LOS FACTORES DE RIESGO IMPORTANTES INCLUYEN INSUFICIENCIA RENAL, DOSIS ALTAS, DURACIÓN PROLONGADA DEL TRATAMIENTO Y EDAD (NEONATO/LACTANTE, ANCIANO). DEBIDO AL POTENCIAL DE OTOTOXICIDAD, SE RECOMIENDA EL CONTROL DE LA FUNCIÓN DEL VESTÍBULO Y LA CÓCLEA ANTES, DURANTE Y POCO DESPUÉS DEL TRATAMIENTO. SE RECOMIENDA EL MONITOREO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA ANTES, DURANTE Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO. ADMINÍSTRESE CON PRECAUCIÓN EN PACIENTES CON TRASTORNOS NEUROLÓGICOS. CEÑIRSE A LA DOSIS Y AL TIEMPO ESTRICTAMENTE NECESARIO. SE OBSERVÓ UN AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN NEONATOS / NIÑOS (HASTA 1 AÑO DE EDAD) QUE RECIBIERON GENTAMICINA SOLUCIÓN INYECTABLE INTRAVENTRICULARMENTE. LA PRESCRIPCIÓN DE GENTAMICINA SOLUCIÓN INYECTABLE EN AUSENCIA DE UNA INFECCIÓN ACTERIANA DEMOSTRADA O UNA INDICACIÓN PROFILÁCTICA, ES POCO PROBABLE QUE PROPORCIONE UN BENEFICIO PARA EL PACIENTE Y PUEDE AUMENTAR EL RIESGO DE DESARROLLAR BACTERIAS RESISTENTES A LOS FÁRMACOS. ANTIBIÓTICOS NEUROTÓXICOS Y NEFROTÓXICOS PUEDEN SER ABSORBIDOS CASI POR COMPLETO EN LAS SUPERFICIES DEL CUERPO (EXCEPTO LA VEJIGA URINARIA) DESPUÉS DE LA IRRIGACIÓN LOCAL Y DESPUÉS DE LA APLICACIÓN TÓPICA DURANTE LOS PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS. LOS POSIBLES EFECTOS TÓXICOS DE LOS ANTIBIÓTICOS ADMINISTRADOS DE ESTA MANERA (BLOQUEO NEUROMUSCULAR, PARÁLISIS RESPIRATORIA, NEFROTOXICIDAD Y OTRO) DEBERÁN SER CONSIDERADOS. LA POSIBILIDAD DE QUE ESTOS FENÓMENOS OCURRAN EN EL HOMBRE SE DEBE CONSIDERAR SI LOS AMINOGLUCÓSIDOS SE ADMINISTRAN POR CUALQUIER VÍA A PACIENTES QUE RECIBEN ANESTESIA, O PARA PACIENTES QUE RECIBEN AGENTES LOQUEADORES NEUROMUSCULARES, COMO LA SUCCINILCOLINA, TUBOCURARINA O DECAMETONIO, O EN PACIENTES QUE RECIBEN TRANSFUSIONES MASIVAS DE SANGRE ANTICOAGULADO CON CITRATO . SI SE PRODUCE UN BLOQUEO NEUROMUSCULAR, SALES DE CALCIO PUEDEN REVERTIRLA. GENTAMICINA DEBE UTILIZARSE CON PRECAUCIÓN EN CONDICIONES CARACTERIZADAS POR DEBILIDAD MUSCULAR. DEBIDO AL RIESGO POTENCIAL DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA, SE RECOMIENDA EL CONTROL DE LA FUNCIÓN RENAL ANTES, DURANTE Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO. EL AUMENTO DE LA NEFROTOXICIDAD SE HA REPORTADO DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN CONCOMITANTE DE ANTIBIÓTICOS AMINOGLUCÓSIDOS Y CEFALOSPORINAS. LOS AMINOGLUCÓSIDOS SE DEBEN UTILIZAR CON PRECAUCIÓN EN PACIENTES CON TRASTORNOS NEUROMUSCULARES, COMO LA MIASTENIA GRAVIS O PARKINSONISMO, YA QUE ESTOS FÁRMACOS PUEDEN AGRAVAR LA DEBILIDAD MUSCULAR DEBIDO A SUS POTENCIALES EFECTOS CURARE EN LA UNIÓN NEUROMUSCULAR. DURANTE O DESPUÉS DE LA TERAPIA, PARESTESIAS, TETANIA, SIGNOS DE CHVOSTEK, TROUSSEAU POSITIVOS, Y CONFUSIÓN MENTAL SE HAN DESCRITO EN PACIENTES CON HIPOMAGNESEMIA, HIPOCALCEMIA E HIPOPOTASEMIA. CUANDO ESTO HA OCURRIDO EN LOS LACTANTES, TETANIA Y DEBILIDAD MUSCULAR SE HA DESCRITO. TANTO LOS ADULTOS COMO LOS RECIÉN NACIDOS REQUIRIERON TERAPIA CORRECTIVA ELECTROLITO. LOS PACIENTES ANCIANOS PUEDEN TENER UNA REDUCCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL QUE PUEDE NO SER EVIDENTE EN LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DETECCIÓN DE RUTINA, TALES COMO BUN O CREATININA SÉRICA. LA DETERMINACIÓN DEL ACLARAMIENTO DE CREATININA PUEDE SER MÁS ÚTIL. MONITOREO DE LA FUNCIÓN RENAL DURANTE EL TRATAMIENTO CON GENTAMICINA, AL IGUAL QUE CON OTROS AMINOGLUCÓSIDOS, ES PARTICULARMENTE IMPORTANTE EN ESTE TIPO DE PACIENTES. UN SÍNDROME DE FANCONI, CON AMINOACIDURIA Y LA ACIDOSIS METABÓLICA SE HA INFORMADO EN ALGUNOS ADULTOS Y BEBÉS QUE SON INYECCIONES DE GENTAMICINA DADO. ALERGENICIDAD CRUZADA ENTRE LOS AMINOGLUCÓSIDOS SE HA DEMOSTRADO. LOS PACIENTES DEBEN ESTAR BIEN HIDRATADOS DURANTE EL TRATAMIENTO. AUNQUE LA MEZCLA IN VITRO DE LA GENTAMICINA Y LA CARBENICILINA RESULTA EN UNA INACTIVACIÓN RÁPIDA Y SIGNIFICATIVA DE LA GENTAMICINA, ESTA INTERACCIÓN NO SE HA DEMOSTRADO EN PACIENTES CON FUNCIÓN RENAL NORMAL QUE RECIBIERON AMBOS FÁRMACOS POR DIFERENTES VÍAS DE ADMINISTRACIÓN. UNA REDUCCIÓN EN EL SUERO GENTAMICINA VIDA MEDIA HA SIDO REPORTADA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL GRAVE QUE RECIBEN DE FORMA CONCOMITANTE CON

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL.

FICHA TÉCNICA CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS

	CARBENICILINA GENTAMICINA. EL TRATAMIENTO CON GENTAMICINA PUEDE PRODUCIR UN SOBRECRECIMIENTO DE ORGANISMOS NO SUSCEPTIBLES. SI ESTO OCURRE, EL TRATAMIENTO ADECUADO SE INDICA. ADVERTENCIA SOBRE EXCIPIENTES ESTE MEDICAMENTO CONTIENE METILPARABENO Y PROPILPARABENO. PUEDE PRODUCIR REACCIONES ALÉRGICAS Y EXCEPCIONALMENTE BRONCOESPASMO. ESTE MEDICAMENTO CONTIENE SODIO. DEBE TENERSE EN CUENTA EN LOS PACIENTES CON UNA DIETA BAJA EN SODIO. ESTE MEDICAMENTO CONTIENE METABISULFITO DE SODIO. PUEDE PRODUCIR REACCIONES ALÉRGICAS GRAVES Y BRONCOESPASMO (SENSACIÓN REPENTINA DE AHOGO), ESPECIALMENTE EN PACIENTES ASMÁTICOS. ESTE MEDICAMENTO CONTIENE METILPARABENO Y PROPILPARABENO. PUEDE PRODUCIR REACCIONES ALÉRGICAS, Y EXCEPCIONALMENTE BRONCOESPASMO. ESTE MEDICAMENTO CONTIENE SODIO 0 ,46MG/ML, HECHO QUE DEBE SER TENIDO EN CUENTA EN AQUELLOS PACIENTES SOMETIDOS A RESTRICCION DIETETICA DE SODIO

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL.

INFORMACIÓN TÉCNICA
VI T67 128

1. **NOMBRE DEL PRODUCTO: IMIPENEM 500 mg + CILASTATINA 500 mg**

2. **PRINCIPIO ACTIVO: Imipenem + Cilastatina**

3. **ACCIÓN FARMACOLÓGICA:** ANTIBIÓTICO DE AMPLIO ESPECTRO

4. **FORMA FARMACÉUTICA:** Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

5. **USO:** Suministrado infusión intravenosa lenta

6. **COMPOSICIÓN:**
   Cada frasco vial contiene:

Imipenem	500 mg
Cilastatina	500 mg
Bicarbonato de sódio	20 mg

7. **CARACTERISTICAS FÍSICO-QUÍMICAS:**

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES
Apariencia	Polvo cristalino
Color	Blanco a ligeramente amarillo
PH (10 mg/mL)	6,5 -8,5

8. **METODO ANALITICO:** Valoración de Imipenem y Cilastatina por HPLC.

9. **INDICACIONES:** Alternativa para el manejo de infecciones localizadas o sistémicas o mixtas producidas por gérmenes sensibles al imipenem.

10. **DOSIFICACIÓN:** Para infusión intravenosa. El contenido del frasco vial debe reconstituirse con 10 mL de la solución escogida para infusión (cloruro de sódio isofónico, dextrosa 5%,dextrosa 5% con cloruro de sódio 0,9%, dextrosa 5% con cloruro de sódio 0,45%, dextrosa con cloruro de sódio 0,225% y dextrosa con cloruro de potasio 0,15%), agitar hasta obtener una solución homogénea y libre de particulas extrañas. Lleve la solución inicial a 100 mL con la solución para infusión escogida. No administrar cuando la solución no sea transparente o contenga partículas en suspensión.
    La solución de lactatos no es compatible con Imipenem + cilastatina. No debe ser añadido fisicamente a otros medicamentos.
    Hecha la mezcla el producto se conserva por 4 horas a temperaturas inferiores a 30°C y por 24 horas a temperaturas por 2-8 °C.

11. CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

Hipersensibilidad a los componentes y beta-lactámicos, su uso no es recomendable en niños menores de tres meses, ni durante la lactancia. Adminístrese con precaución durante el embarazo, en insuficiencia renal severa donde se requiere ajustes en la dosificación, en colitis o enfermedad gastrointestinal o en diarrea de origen no determinado. Consérvese a temperaturas inferiores a 30 °C en su empaque original. Protéjase del calor y la luz.Manténgase fuera del alcance de los niños. Venta bajo fórmula médica.

12. PRESENTACIONES: Caja por 5,10,20, 50 y 100 frascos viales

13. LICENCIA DE VENTA: registro sanitario INVIMA: 2021M-0015732-R1

14. FECHA DE REVISIÓN DE TEXTO: 2022-09-08

15. VIDA UTIL: 24 MESES

16. CONTROL DE CAMBIOS:

FECHA	EDICIÓN	MOTIVO CAMBIO	RESPONSABLE Y CARGO
2016-04-25	1	Creación de documento	N.E
2022-09-08	2	Actualización de documento	J.BERNAL Analista de Investigación y Desarrollo

Identificación del Producto		
NOMBRE COMERCIAL	**MICOTRAZOL**	
Principio (s) Activo (s)	Itraconazol	
Descripción	Forma: Capsular Color: Blanco-Azul Olor - sabor: Característico	
Forma Farmacéutica	Cápsulas	
Presentación	Estuche por 4, 100 Cápsulas	
Envase	Blister PVC Transparente / Aluminio Impreso	
Empaque	Caja plegadiza en cartulina, reverso blanco. Cyan, magenta, amarillo, negro.	
Dimensiones del Producto	Estuche*4 Cápsulas: Alto 3.8 cm, Ancho 9.1 cm, Largo 1.0 cm Estuche*100 Cápsulas: 3.7 cm, 23.1 cm, 9.1 cm	
Embalaje	Corrugada por 1104 Estuches Corrugada por 67 Estuches	
Peso neto	Estuche por 4 Cápsulas: 6,57 g Corrugada por 1029 Estuches: 7,33 kg Estuche por 100 Cápsulas: 114,81 g Corrugada por 67 Estuches: 9,06 kg	
Concentración	100 mg	
Composición	Cada cápsula de Micotrazol contiene: Itraconazol pellets equivalente a Itraconazol 100 mg.	
Vía de Administración	Vía oral	
Vida útil del producto	2 años	
Producto estéril	No	
Registro sanitario	INVIMA 2019M-0009054-R1	
Titular	Bioquifar Pharmaceutica S.A.	
Fabricante	Servicio Técnico Gonher Farmacéutica Ltda	

Este documento es propiedad de Bioquifar Pharmaceutica S.A. Para su uso interno exclusivamente.
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN.

Indicaciones	Tratamiento de micosis profundas e intermedias de la paracoccidiomicosis, histoplasmosis y esporotricosis, alternativa en cromomicosis, aspergilosis, dermatomicosis y candidiasis vaginal y del tracto gastrointestinal. Itraconazol está indicado en la candidiasis vulvo vaginal, pitiriasis versicolor, dermatofitosis, queratitis fúngica y candidiasis oral. Tratamientos de larga duración. Itraconazol está indicado en onicomicosis causadas por dermatofitos y cándidas, en la aspergilosis y candidiasis sistémicas, criptococosis (incluyendo meningitis criptocócica), histoplasmosis, esporotricosis, para coccidioidomicosis, blastomicosis y otras micosis sistémicas o tropicales menos frecuentes.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al itraconazol, embarazo y lactancia. Pacientes en edad fértil deben usar un control natal adecuado antes de que la terapia con Itraconazol se pueda iniciar. Itraconazol solamente debe administrarse a mujeres embarazadas cuando su vida esté amenazada y cuando en estos casos el beneficio potencial sobrepase el daño potencial para el feto. Se deberían de tomar medidas anticonceptivas adecuadas en aquellas mujeres en edad fértil y que están tomando itraconazol hasta el siguiente periodo menstrual después de finalizar el tratamiento con itraconazol.
Precauciones	Se ha demostrado que itraconazol tiene un efecto inotropo negativo e itraconazol se ha asociado con informes de insuficiencia cardiaca congestiva; no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o con historia de la misma, a menos que el beneficio supere el riesgo claramente. En esta valoración individual del beneficio/riesgo deben tenerse en cuenta factores tales como la gravedad de la indicación, régimen de dosificación y factores de riesgo individuales para la insuficiencia cardiaca congestiva. Estos factores de riesgo incluyen trastornos cardiacos, tales como isquemia, alteración valvular; enfermedad pulmonar importante, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica; insuficiencia renal y otras alteraciones edematosas. Se debería informar a estos pacientes acerca de los signos y síntomas de la insuficiencia cardiaca congestiva; deberían ser tratados con precaución y monitorizados durante el tratamiento para detectar los signos y síntomas de la insuficiencia cardiaca congestiva. Debe interrumpirse la administración de itraconazol si aparecen estos signos o síntomas durante el tratamiento.
Reacciones Adversas	Los efectos colaterales indeseables más comunes son náuseas, vómito y rash. Con menor frecuencia pueden observarse diarrea, dolor abdominal, pérdida del apetito, inflamación de las piernas y de los pies, fatiga, malestar general, cefalea, comezón, mareo, disminución del apetito sexual, impotencia, cansancio, aumento de la presión arterial. No es raro que aparezcan anormalidades en la función hepática y renal, pérdida de potasio. Es posible que se observen, aunque de manera ocasional, meteorismo, tinnitus y depresión.
Interacciones Medicamentos y otras	Debe evitarse la combinación de este medicamento con terfenadina y/o astemizol porque pueden presentarse severos efectos cardiacos. El itraconazol incrementa el efecto de la ciclosporina, digoxina, hipoglucemiantes orales, excepto metformin, warfarina. Las dosis de estos medicamentos deben ajustarse para evitar efectos indeseables. Las concentraciones plasmáticas del itraconazol pueden verse reducidas con la

Este documento es propiedad de Bioquifar Pharmaceutica S.A. Para su uso interno exclusivamente.
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN.

	administración simultánea de cimetidina, ranitidina, famotidina, isoniazida, fenitoína y rifampicina.
Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia	**Embarazo:** Itraconazol no debe utilizarse durante el embarazo, con la excepción de casos potencialmente fatales donde los potenciales beneficios para la madre superan los riesgos para el feto. **Lactancia:** En la leche materna se excreta una pequeña cantidad de itraconazol. Los beneficios esperados del tratamiento con itraconazol cápsulas deben ser valorados frente al potencial riesgo al lactante. En caso de duda, la paciente no debe dar el pecho.
Posología	Según Prescripcion Médica.
Condición de venta	Con Formula Facultativa

BIBLIOGRAFIA

https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a692045-es.html

Anexo 1.



Este documento es propiedad de Bioquifar Pharmaceutica S.A. Para su uso interno exclusivamente.
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN.

HISTORIAL

Versión del Cambio	Fecha de Aprobación	Descripción de los Cambios	Quien lo propuso (Nombre y cargo)
N.A	N.A	Creación del documento	N.A
02	18-06-22	Se incluye el soporte bibliográfico correspondiente según la norma APA y se anexa evidencia fotográfica	Lina Marcela Castañeda Director Técnico

ELABORO	REVISÓ	APROBO
Firma: J. Saenz	Firma:	Firma:
Nombre: Jennifer Sáenz	Nombre: Lina Marcela Castañeda	Nombre: Lina Marcela Castañeda
Cargo: Tecnóloga en Regencia	Cargo: Director Técnico	Cargo: Director Técnico

SELLO ORIGINAL:	SELLO COPIA:
ORIGINAL	

Este documento es propiedad de Bioquifar Farmaceutica S.A. Para su uso interno exclusivamente.
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN

	ASEGURAMEINTO DE CALIDAD	Fecha Emisión: 01-06-2021
	FICHA TECNICA DE PRODUCTO TERMINADO FARMA	Fecha Versión: 01-06-2021
		Versión: 1
	QUANOX	Fecha Próxima Versión: 01-06-2021

1. INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

1.1 DATOS BASICOS DEL PRODUCTO TERMINADO

Nombre del producto:	QUANOX
Titular:	LABORATORIOS METLEN PHARMA S.A.S.
Fabricante:	LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S. **ACONDICIONADOR:** LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S. OPEN MARKET LTDA.
Venta:	Con Formula Facultativa
Forma farmacéutica :	SOLUCION ORAL
Vía de administración:	ORAL
Principio Activo:	CADA ML DE SOLUCIÓN ORAL CONTIENE IVERMECTINA 6,0 MG
Vida útil:	2 AÑOS
Registro Sanitario:	INVIMA 2021M-0007746-R1
Vigencia:	20 DE MAYO DE 2026

2. PRESENTACIONES

Comerciales:	CAJA X 1 FRASCO X 5 ML
Institucional:	CAJA X 1 FRASCO X 5 ML
Muestra Medica:	CAJA X 1 FRASCO X 5 ML

3. EMPAQUE PRIMARIO

FCO DE POLIETILENO DE BAJA DENSIDAD

4.CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Almacenar Temperatura Inferior a 30°C en su envase y empaque original.

5.INDICACIONES

ANTIHELMÍNTICO DE AMPLIO ESPECTRO. EN EL TRATAMIENTO DE LA ECTOPARASITOSIS COMO ESCABIOSIS PEDICULOSIS Y DERMODECIDOSIS. EN LAS PARASITOSIS INTESTINALES Y TISULARES COMO ONCOCERCOSIS, FILARIASIS LINFÁTICA Y ALTERNATIVA EN EL TRATAMIENTO DE LA ESTRONGILOIDIASIS

	ASEGURAMEINTO DE CALIDAD	Fecha Emisión: 01-06-2021
	FICHA TECNICA DE PRODUCTO TERMINADO FARMA	Fecha Versión: 01-06-2021
		Versión: 1
	QUANOX	Fecha Próxima Versión: 01-06-2021

Motivo de cambios en documentos

Fecha	Versión	Naturaleza del cambio	Observación
1/06/2021	1	Creación ficha tecnica de QUANOX	N.A.

ELABORÓ - CARGO: **Auxiliar Administrativo Aseguramiento de Calidad**	**NOMBRE:** **Valery Clavijo Murcia**	**FIRMA:** **Vclavijo**
REVISÓ - CARGO: **Coordinadora del Sistema de Calidad**	**NOMBRE:** **Geraldine Mosquera**	**FIRMA:** **Gmosquera**
APROBÓ - CARGO: **Jefe de Asuntos Regulatorios**	**NOMBRE:** **Deiber Jose Gomez**	**FIRMA:** **Dgomez**
APROBÓ - CARGO: **Directora de Aseguramiento y Control de Calidad**	**NOMBRE:** **Diana Sanchez**	**FIRMA:** **Dsanchez**

FR-AM-025 V.1

Laproff

INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO	CÓDIGO: ID-F056
FICHA TECNICA DE PRODUCTO TERMINADO **KETOCONAZOL 200 mg TABLETAS**	

FECHA DE CREACION:	FECHA DE MODIFICACION:	VERSIÓN: 03
01/08/2017	23/11/2022	

INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

CÓDIGO Y VERSIÓN DEL CONTENIDO:	ID-FTPT052	06
FORMA FARMACÉUTICA:	Tabletas	
CONCENTRACIÓN:	200 mg	
EXPEDIENTE:	19918847	
Nº REGISTRO SANITARIO:	INVIMA 2022M-0000377-R3	
FECHA DE EXPEDICIÓN REGISTRO SANITARIO:	21/11/2022	
FECHA DE VENCIMIENTO REGISTRO:	23/11/2027	
MEDICAMENTO ESENCIAL:	Si	
MEDICAMENTO DE CONTROL:	No	
TIEMPO DE VIDA ÚTIL:	24 meses	
CÓDIGO ATC:	J02AB02	
TIPO DE VENTA:	Bajo fórmula médica	
CÓDIGO PRODUCTO:	0036	
FABRICANTE:	Laboratorios LAPROFF S.A.S.	
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO:	Laboratorios LAPROFF S.A.S.	

PRESENTACIONES APROBADAS:	PRESENTACIÓN	CÓDIGO CUM	GTIN/EAN
	CAJA X 10 TABLETAS Comercial (Con inserto)	019918847-01	7703038061755
	CAJA X 300 TABLETAS Comercial (Con inserto)	019918847-02	7703038050308
	CAJA X 300 TABLETAS Institucional (Con inserto)	019918847-02	7703038066187

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

PRINCIPIO ACTIVO:	Ketoconazol
COMPOSICIÓN:	Cada tableta contiene Ketoconazol 200 mg
GRUPO ETARIO:	Adultos y niños mayores de 2 años
POSOLOGÍA:	Según criterio médico
VÍA DE ADMINISTRACIÓN:	Oral
FORMA DE ADMINISTRACIÓN:	Según criterio médico
INDICACIÓN:	Para el tratamiento de infecciones micóticas sistémicas, en los que ha fallado o es intolerante a otras terapias: blastomicosis, coccidioidomicosis,

COPIA DOCUMENTO CONTROL LABORATORIOS LAPROFF S.A. FECHA 29-11-2022

	histoplasmosis, cromomicosis, paracoccidioidomicosis.
CONTRAINDICACIONES:	Hipersensibilidad al medicamento o a cualquier componente del producto. Embarazo y lactancia. Enfermedad hepática aguda o crónica. Niños menores de 2 años. Uso concomitante con inhibidores de la HMG-COA Reductasa metabolizados en CYP3A4 (lovastatina, simvastatina). Uso concomitante con cisaprida, disopiramida, dofetilida, dronedarona, metadona, pimozide, quinidina, ranolazine, domperidona por riesgo de prolongación de QT y taquiarritmias ventriculares incluyendo torsades de pointes. Con eplerenone, ergotamina, ergometrina, dihidroergotamina, metilergometrina, colchicina, felodipina, irinotecan, lurasidone, nisoldipine, o tolvaptan. Con midazolam, triazolam, alprazolam, puede prolongar el efecto hipnótico y sedativo.
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:	Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico. Se debe usar ketoconazol por vía oral, cuando los beneficios potenciales superen el riesgo, tal es el caso del tratamiento de ciertas micosis que ponen en peligro la vida de los pacientes y no se tengan alternativas terapéuticas o estas no se toleren. Es esencial que previamente se evalúe la función hepática, antes de iniciar tratamiento con ketoconazol y se monitorice el uso oral. Se deben realizar pruebas de laboratorio iníciales de referencia, los cuales deben incluir: ALT (alaninoaminotransferasa), AST (aspartatoaminotransferasa), bilirrubina total, fosfatasa alcalina, y tiempos de coagulación (PT, PTT, INR). Durante la toma de ketoconazol, se debe controlar la ALT en suero semanalmente. Si los valores de ALT aumentan a un nivel por encima del límite normal superior o 30% sobre el valor de referencia, o si el paciente tiene síntomas de función hepática anormal, se debe interrumpir el tratamiento con ketoconazol y se debe hacer una serie completa de pruebas hepáticas. Se deben repetir las pruebas hepáticas para asegurar la normalización de los valores. Se ha reportado hepatotoxicidad con el reinicio de ketoconazol de uso oral. No se debe indicar ketoconazol oral para el tratamiento de infecciones fúngicas de la piel o uñas. Se debe tener precaución con la interacción con otros medicamentos, teniendo en cuenta que el ketoconazol es un potente inhibidor de la isoenzima 3A4 (CYP3A4) del citocromo P450. No utilizar el medicamento en pacientes que presenten insuficiencia suprarrenal. No debe utilizarse en infecciones micóticas en meninges porque el paso al líquido cefalorraquídeo es escaso. Puede ocurrir prolongación de QT incluyendo taquiarritmias ventriculares y torsades de pointes. La administración concomitante con medicamentos que produzcan la prolongación de QT está contraindicada. Insuficiencia adrenal: altas dosis pueden suprimir la secreción adrenal de corticosteroides y/o niveles de testosterona en suero. Se han reportado casos fatales. Se debe monitorizar la función adrenal en especial en pacientes con insuficiencia adrenal o con la función adrenal en borde y pacientes con periodos prolongados de estrés. Se debe evitar el consumo de alcohol, durante el tratamiento. No se recomienda el uso con dasatinib, everolimus, lapatinib, nilotibib, rapamycin (sirolimus), rivaroxabam tamsulosin, salmeterol, o temsirolimus. No se recomienda el uso concomitante con otros medicamentos hepatotóxicos. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia. Puede disminuir los niveles de testosterona, que se revierten al suspender el tratamiento. La presentación oral no está indicada en el tratamiento de infecciones fúngicas en la piel o las uñas. Para uso oral: el uso oral está restringido para infecciones severas en los que hayan fallado otros tratamientos, ya que se asoció a un aumento de las interacciones medicamentosas, alteración de la glándula suprarrenal y falla hepática. -Consultar si presenta: pérdida del apetito, náuseas, vómito, dolor abdominal, coloración amarilla de la piel o los ojos, disminución del color de las heces o coloración anormal de la orina, debe buscar atención medica inmediatamente.
REACCIONES ADVERSAS:	Trastornos generales y alteraciones del lugar de la administración: Poco frecuentes: astenia, escalofríos, fatiga, malestar general, pirexia. Raro: sofoco,

ESTE DOCUMENTO ESTUDIO LABORATORIOS LAPROFF S.A. FECHA 21. 12. 2022

	edema periférico. Exploraciones complementarias: Raras: disminución del recuento plaquetario. La dosis de 200 mg día, se ha asociado al descenso transitorio de los niveles plasmáticos de testosterona. Reversible al suspender el tratamiento en 24 horas. Interacciones: Los antiácidos reducen la absorción de ketoconazol. El ketoconazol se metaboliza principalmente en el citocromo CYP3A4: los fármacos inductores enzimáticos como rifampicina, rifabutina, carbamacepina, isoniazina, neviparina y fenitoina reducen significativamente la biodisponibilidad de ketoconazol. Ritonavir aumenta la biodisponibilidad de ketoconazol. En uso concomitante se debe reducir la dosis de ketoconazol. Efectos sobre el metabolismo de otros fármacos: Ketoconazol puede inhibir el metabolismo de los fármacos metabolizados por ciertos enzimas P450 hepáticos, especialmente los de la familia CYP 3A. Esto puede dar como resultado un aumento y/o una prolongación de sus efectos incluidos los efectos adversos. La administración concomitante con anticoagulantes orales, inhibidores de la proteasa HIV como indinavir y saquinavir, agentes antineoplásicos como alcaloides de la vinca, busulfan, docetaxel, Erlotinib e imatinib. Bloqueantes del canal de calcio metabolizados por CYP3A4 como atorvastatina. Glucocorticoides como budesonida, fluticasona, dexametasona y Metilprednisolona. Digoxina Otros: carbamacepina, buspirona, alfentanilo, sildenafilo, alprazolam, brotizolam, midazolam IV, rifabutina, trimetrexato, elastina, reboxetina, quetiapina, cilostazol, eleptriptán, fentanilo, repaglinida, solifenacina, tolterodina.
INTERACCIONES:	Los antiácidos reducen la absorción de ketoconazol. El ketoconazol se metaboliza principalmente en el citocromo CYP3A4: los fármacos inductores enzimáticos como rifampicina, rifabutina, carbamacepina, isoniazina, neviparina y fenitoina reducen significativamente la biodisponibilidad de ketoconazol. Ritonavir aumenta la biodisponibilidad de ketoconazol. En uso concomitante se debe reducir la dosis de ketoconazol. Efectos sobre el metabolismo de otros fármacos: Ketoconazol puede inhibir el metabolismo de los fármacos metabolizados por ciertos enzimas P450 hepáticos, especialmente los de la familia CYP 3A. Esto puede dar como resultado un aumento y/o una prolongación de sus efectos incluidos los efectos adversos. La administración concomitante con anticoagulantes orales, inhibidores de la proteasa HIV como indinavir y saquinavir, agentes antineoplásicos como alcaloides de la vinca, busulfan, docetaxel, Erlotinib e imatinib. Bloqueantes del canal de calcio metabolizados por CYP3A4 como atorvastatina. Glucocorticoides como budesonida, fluticasona, dexametasona y Metilprednisolona. Digoxina Otros: carbamacepina, buspirona, alfentanilo, sildenafilo, alprazolam, brotizolam, midazolam IV, rifabutina, trimetrexato, elastina, reboxetina, quetiapina, cilostazol, eleptriptán, fentanilo, repaglinida, solifenacina, tolterodina.
MECANISMO DE ACCIÓN	El ketoconazol ejerce su efecto alterando la síntesis de la membrana celular de los hongos. El ketoconazol inhibe la síntesis de ergosterol al interaccionar con la 14-alfa-desmetilasa, una enzima del citocromo P-450 que es necesaria para la conversión del lanosterol al ergosterol, un componente es esencial de la membrana de los hongos. La inhibición de la síntesis de este compuesto produce una inestabilidad de la membrana con aumento de la permeabilidad celular y fugas del contenido de las células. En el ser humano, el ketoconazol no afecta la síntesis del colesterol. Otros mecanismos de acción de los antifúngicos imidazólicos incluyen la inhibición de la respiración endógena, la interacción con los fosfolípidos de la membrana y la inhibición de la transformación de los hongos en micelas. También parece ser que afectan a la captación de las purinas y alteran la síntesis de triglicéridos y fosfolípidos. In vitro el ketoconazol previene la formación de las seudo hifas de las Candidas e incrementa la fagocitosis de los hongos. En el hombre, el ketoconazol inhibe la síntesis de los esteroles, incluyendo la aldosterona, el cortisol y la testosterona. En dosis de 200 a 400 mg/día, el ketoconazol ya inhibe la secreción de testosterona y en dosis de 400 a 600 mg/día las del cortisol. En ketoconazol es similar en este sentido a la metirapona, actuando en varios de los pasos de la síntesis de los esteroides, y ha sido utilizado con cierto éxito para tratar el cáncer de próstata avanzado. Finalmente, el ketoconazol es un potente

COPIA DOCUMENTO CONTROLADO
LABORATORIOS LAPROFF S.A.
FECHA 29 / 12 / 2022

	inhibidor de la síntesis del tromboxano y ha sido utilizado clínicamente para prevenir el síndrome del distrés respiratorio en el adulto en pacientes con alto riesgo.
FARMACOCINÉTICA:	Por vía oral, el ketoconazol se disuelve en las secreciones gástricas pasando a clorhidrato antes de absorberse rápidamente en el estómago. Su biodisponibilidad depende del pH gástrico, siendo necesario un medio ácido para su absorción. La administración del ketoconazol con las comidas favorece su absorción, debido a un aumento de las secreciones biliares, a un retraso en el vaciado del estómago, o a un aumento de su solubilización. Después de una dosis oral de 200 mg a voluntarios sanos en ayunas, las máximas concentraciones plasmáticas se observan a las 1-4 horas con unos valores entre 1.5 y 6.2 µg/ml. Existe una amplia variabilidad interindividual después de las dosis orales del ketoconazol, tanto en las concentraciones plasmáticas como en las áreas bajo la curva. El ketoconazol experimenta un metabolismo saturable de primer paso tal como se deduce al comparar la biodisponibilidad de dosis bajas y altas, biodisponibilidad que es pequeña con las dosis bajas. El ketoconazol se distribuye ampliamente por todo el organismo, si bien su penetración en el sistema nervioso central es muy variable e impredecible. En los animales de laboratorio, atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche. El ketoconazol se une a las proteínas del plasma en un 84-99%, en particular a la albúmina. La farmacocinética del ketoconazol muestra un perfil bifásico, con una semi-vida inicial de unas dos horas y una semi-vida de la fase terminal de unas 8 horas. Se desconoce como las disfunciones renal o hepática afectan la farmacocinética del ketoconazol. El ketoconazol es parcialmente metabolizado por oxidación, desalquilaxción e hidroxilación aromática. La mayor parte de la dosis administrada es eliminada en la bilis y en las heces: el 57% de la dosis de 200 mg es excretada en las heces oscilando entre el 20 y el 65% la parte que se excreta como fármaco sin alterar. En la orina, se elimina el 13% de la dosis, correspondiendo entre el 2 y 4% a fármaco sin alterar.
AJUSTE DOSIS EN INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA:	según criterio médico
CATEGORÍA DE TOXICIDAD EN EMBARAZO	El Ketoconazol se encuentra en la categoría C: Los estudios en animales han demostrado que el medicamento ejerce efectos teratogénicos o embriocidas, pero, no existen estudios controlados con mujeres o no se dispone de estudios ni en animales ni en mujeres.
GRUPO TERAPÉUTICO	Antimicóticos para uso sistémico
SUBGRUPO TERAPÉUTICO:	Antimicóticos para uso sistémico
SISTEMA ORGÁNICO:	Anti-infecciosos para uso sistémico
EMPAQUE Y ALMACENAMIENTO:	Almacenar en su envase y empaque original a temperaturas menores de 30°C
FOTOSENSIBLE:	No
TERMOLÁBIL:	No
HIGROSCÓPICO:	No
PREPARACIÓN Y CONSERVACIÓN POST-APERTURA	Consumir inmediatamente una vez abierto el blíster

CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS Y MICROBIOLÓGICAS

ASPECTO:	Tableta circular biconvexa, ranurada en una de sus caras y lisa en la otra, de color amarillo no homogéneo similar al Pantone 600 U
COLOR:	Amarillo no homogéneo similar al Pantone 600 U
OLOR	Característico
SABOR:	N/A
IDENTIFICACIÓN:	A. TLC: El valor R_F de la mancha principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar. B. HPLC: El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra, corresponde con el tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución estándar, según se obtiene en la valoración

COPIA DOCUMENTO CONTROLADO LABORATORIOS LAPROFF S.A. FECHA 28-10-2022

VALORACIÓN:	Entre 90.0 -110.0% de la cantidad declarada de Ketoconazol	
DISOLUCIÓN:	No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de ketoconazol se disuelve en 30 minutos	
UNIFORMIDAD DE DOSIS POR VARIACIÓN DE PESO:	L para 10 unidades: Menor o igual a L1 (15,0%). L para 30 unidades: Menor o igual a L1 (15%) y el contenido individual de ninguna unidad de dosificación es menor de [1 – (0,01) (L2)] M, ni mayor de [1 + 0,01) L2 M	
LÍMITE MICROBIOLÓGICO	Recuento total de microorganismos aerobios	≤ 2000 UFC/g
	Recuento total combinado de Hongos y levaduras	≤ 200 UFC/g
	Escherichia coli	Ausente/g
	Salmonella ssp	Ausente/10g
	Staphylococcus aureus	Ausente/g
	Pseudomona aeruginosa	Ausente/g

CARACTERÍSTICAS DE MATERIAL DE ENVASE

ENVASE PRIMARIO:	Blíster PVC-Aluminio x 10 tabletas
MATERIAL:	PVC -Aluminio
COLOR:	Transparente

CARACTERÍSTICAS DE MATERIAL DE EMPAQUE SECUNDARIO

TIPO DE EMPAQUE:	Caja plegadiza x 300 Tabletas
MATERIAL:	Cartón ultra blanco de 312 g (equivalente a 0,36 mm de calibre); Propalcote S.B.S. 300 g; CMPC Graphics GC1 240 g (Maule); Earth Pack Natural PVP.
COLOR:	Corresponde con el arte vigente
ALTO:	Caja x 300 Tabletas: 10,1 cm +/- 0,1 cm (10,0 cm – 10,2 cm)
ANCHO:	Caja x 300 Tabletas: 18,9 cm +/- 0,1 cm (18,8 cm - 19,0 cm)
PROFUNDIDAD:	Caja x 300 Tabletas: 4,2 cm +/- 0,1 cm (4,1 cm – 4,3 cm)
PESO BRUTO:	Caja x 300 Tabletas: 196,6 g
PESO NETO:	Caja x 300 Tabletas: 118,5 g
TARA:	Caja x 300 Tabletas: 78,1 g

CARACTERÍSTICAS DE EMBALAJE

CANTIDAD EMBALAJE:	Caja x 300 Tabletas: 48 cajas plegadizas
MÁXIMO DE UNIDADES APILABLES:	Caja x 300 Tabletas: 6 cajas corrugadas
PESO BRUTO EMBALAJE:	Caja x 300 Tabletas: 9,9 kg
DIMENSIONES EMBALAJE:	Caja x 300 Tabletas: 41.5 cm de largo x 31,1 cm de ancho x 36,2 cm de alto

BIBLIOGRAFÍA

http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/k002.htm
https://www.invima.gov.co/images/pdf/salas-especializadas/Sala_Especializada_de_Medicamentos/2016/ActaNo04de2016SEMPB.pdf

OBSERVACIONES

N/A

CONTROL DE CAMBIOS:

Versión	Motivos del cambio	Responsable del cambio/fecha
01	En información del producto se anexan ítems: Fabricante y titular del	Leidy Posada

	registro sanitario. Se agrega ítem bibliografía. Actualización de la información farmacológica. Se actualiza registro sanitario INVIMA	15/11/2017
02	En información del producto se les coloca a las presentaciones aprobadas "Con inserto". En información farmacológica se anexa el grupo etario Se actualiza el cargo de coordinadora de Asuntos Regulatorios a jefe de Asuntos Regulatorios	Leidy Posada 06/11/2018
03	En presentaciones aprobadas se coloca la presentación caja por 300 tabletas uso institucional	Juan David Rodríguez M 22/11/2018
04	Se actualizan los pesos de las características de material de empaque secundario y las características de embalaje del producto. Se retira la presentación Caja x 10 Tabletas de las características de material de empaque secundario y de las características de embalaje porque esta presentación no se comercializa.	Diego Ospina B. 31/08/2020
05	Se actualizan las características fisicoquímicas conforme al método analítico con código ID-MAPT052 versión 09.	Leidy Posada 23/09/2021
06	Se actualiza formato ID-F056 Ficha técnica de producto terminado a V03. Se actualiza fecha de expedición, fecha de vencimiento y número de registro sanitario, según resolución 2022038613 del 21 de noviembre de 2022 por la cual se concede la renovación automática del registro sanitario. Se retira disolventes residuales de las características fisicoquímicas y microbiológicas. Se actualiza nombre de la compañía a Laboratorios Laproff S.A.S. Se incluye el material Earth Pack PVP para las cajas plegadizas.	Leidy Posada 27/12/2022 Diego Ospina B. 27/12/2022

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Leidy P.V 29-12-2022 Diego OB 28/12/22	Lina RM 28-12-2022	28/12/22
Leidy Posada Jefe Asuntos Regulatorios Diego Ospina / Analista de Material Envase / Empaque	Lina Marcela Ruiz Jefe de Gestión de Calidad	Carlos Mario García R. Director Técnico - Jefe de Investigación y Desarrollo

INFORMACIÓN GENERAL	
NOMBRE GENÉRICO	Lamivudina 10 mg/mL Solución Oral.
NOMBRE DE MARCA	No Aplica.
COMPOSICIÓN	Cada 100 mL contiene Lamivudina 1,0 g (Principio activo), Alcohol etilico puro, Metilparabeno sodico y Propilparabeno sodico.
FABRICANTE	Farmatech S.A.
TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN SANITARIA	Humax Pharmaceutical S.A.
REGISTRO SANITARIO O LICENCIA SANITARIA No.	INVIMA 2021M-0007440-R1
EXPENDIENTE N°	19975104
CLASIFICACIÓN SANITARIA	Medicamento.
CÓDIGO ATC	J05AF05
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Manténgase a temperatura inferior a 30 °C. Manténgase fuera del alcance de los niños.
TIEMPO DE VIDA ÚTIL EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL	Dos años a partir de la fecha de fabricación.
CONDICIÓN DE VENTA	Con fórmula facultativa.
PRESENTACIÓN COMERCIAL	**Caja plegadiza con un frasco plástico PEAD por 240 mL** más tapón en pebd, con tapa en polipropileno y jeringa dosificadora.

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD		
PRUEBA	**ESPECIFICACIÓN**	**REFERENCIA**
Descripción	Solución oral translúcida sin presencia de partículas visibles, incolora, con olor y sabor a fresa.	Interna
Peso específico	Entre 0,879 y 1,279 a 25 °C	Interna
pH	Entre 5,7 y 6,3 a 25 °C	

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD		
PRUEBA	**ESPECIFICACIÓN**	**REFERENCIA**
Identificación	**B. HPLC:** El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la preparación muestra corresponde al tiempo de retención de Lamivudina en el cromatograma de la preparación estándar, según se obtiene en valoración. **C. UV:** El espectro de absorción de la preparación muestra cuando se observa entre 210 nm y 300 nm, presenta un máximo de absorbancia alrededor de 280 nm correspondiente a Lamivudina.	Farmacopea Internacional Vigente
Valoración	No menos que 90,0% y no más que 110,0% de la cantidad rotulada de Lamivudina.	
Sustancias relacionadas	Ninguna impureza: Mayor a 1,5%. No más de 1 impureza: Mayor a 0,7%. No más de 2 impurezas: Mayor a 0,3%. Impurezas totales: Máximo 3,0%.	
Volumen de entrega	**Para envases con volumen nominal de 240 mL** **Para 10 envases:** El volumen promedio del líquido obtenido a partir de los 10 envases no es menor de 100% del volumen declarado en la etiqueta (240 mL) y el volumen de ningún envase es menor de 95% (228 mL) del volumen declarado en la etiqueta. **Para 30 envases**: El volumen promedio del líquido obtenido a partir de los 30 envases no es menor de 100% del volumen declarado en la etiqueta (240 mL) y el volumen del líquido obtenido de no más de 1 de los 30 envases es menos de 95% (228 mL) pero no menor que 90% (216 mL) del volumen declarado en la etiqueta.	USP Vigente
Recuento total de microorganismos aerobios	≤ 100 ufc/ mL	
Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras	≤ 10 ufc/ mL	
Escherichia coli	Ausencia/ mL	
Complejo *Burkholderia cepacia*.	Ausencia/mL	

HISTORIAL DE CAMBIOS

VERSIÓN	FECHA	CAMBIO EJECUTADO	ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
1	17-05-2018	Documento nuevo	Edgar Colorado, Analista de Desarrollo Farmacéutico	Sebastian Henao, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Carol Veloza, Jefe de Desarrollo Farmacéutico
2	28-10-2019	1. Cambio del logo organizacional alineado al Corporativo. 2. Se modifica el campo de Condiciones de Almacenamiento según control de cambios "CC-2019-008", antes: "Almacenar a temperaturas no mayores de 30 °C en un lugar fresco, seco y protegido de la luz y la humedad". Ahora: "Manténgase a Temperatura inferior a 30 °C. Manténgase fuera del alcance de los niños". 3. Según observación #5 en la auditoría de INVIMA para certificación de BPL 2019, se modifica el campo de Referencia en las pruebas microbiológicas, pasa de "Según procedimiento interno POE-CC-010" a "USP Vigente". Soportado en el control de cambios "CC-2019-025". Ficha asociada a desviación "D-0016-19".	Ruth Bibiana Quirós, Analista de Desarrollo Farmacéutico	Sebastian Henao, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Carol Veloza, Jefe de Desarrollo Farmacéutico
3	28-08-2020	1. Se incluye especificación microbiológica de ausencia de Complejo *Burkholderia cepacia*, según capítulo <60> de la USP 2. Se corrige la composición del producto donde se cambia el excipiente estearato de magnesio por Propilparabeno Sódico.	Beatriz Quiceno, Analista de Desarrollo de Producto	Derly Marcela Gonzalez, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Ruth Bibiana Quirós, Coordinador de Desarrollo de Producto
4	17-03-2021	1. Se elimina la presentación comercial "Caja plegadiza con un frasco plástico PEAD por 100 mL más tapón en PEBD, con tapa en polipropileno y jeringa dosificadora"; según control de cambios CC-2020-048 2. Eliminación de especificación "Para envases con volumen nominal de 100 mL Para 10 envases: El volumen promedio del líquido obtenido a partir de los 10 envases no es menor de 100% del volumen declarado en la etiqueta (100 mL) y el volumen de ningún envase es menor de 95% (95 mL) del volumen declarado en la etiqueta". En la prueba de volumen de entrega. según control de cambios CC-2020-048. 3. Eliminación del peso aproximado para la presentación de 100 mL	Edwin Moncada, Analista de Calidad de Desarrollo	Derly Marcela González, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Ruth Bibiana Quirós, Coordinador de Desarrollo de Producto

VERSIÓN	FECHA	CAMBIO EJECUTADO	ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
5	08-06-2022	Se actualiza el número de Registro Sanitario, el cual pasa de INVIMA 2007M-0007440 a INVIMA 2021M-0007440-R1 acorde a lo aprobado en la Resolución No. 2021024960 DE 22 de Junio de 2021.	Alejandra González, Analista de Procesos MOB	Yuliana Figueroa, Coordinador de Control de Calidad	Luisa Gaviria, Jefe de Control de Calidad

ELABORÓ		REVISÓ		APROBÓ	
A.González		**Y.Figueroa**		**L.Gaviria**	
Nombre:	Alejandra González	**Nombre:**	Yuliana Figueroa	**Nombre:**	Luisa Gaviria
Cargo:	Analista de Procesos MOB	**Cargo:**	Coordinador de Control de Calidad	**Cargo:**	Jefe de Control de Calidad
Fecha:	07-06-2022	**Fecha:**	08-06-2022	**Fecha:**	08-06-2022

LABORATORIOS LEGRAND S.A.

FICHA TÉCNICA
LUTIC® TABLETAS RECUBIERTAS
USO INSTITUCIONAL

F.397 Ed.01

1. INFORMACIÓN DE LA EMPRESA

EMPRESA:	DIRECCIÓN	CIUDAD	TELÉFONO	PAGINA WEB
LABORATORIOS LEGRAND S.A.	Carrera 19a 90 -13 Of 901	Bogotá	(571) 6185855	www.laboratorioslegrand.com

2. INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	COMPOSICIÓN	CONCENTRACIÓN
Lamivudina	Lutic® 150	Lamivudina	150 mg

FORMA FARMACÉUTICA	DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO		REGISTRO SANITARIO	VIGENCIA
	Código	Descripción		
Tableta recubierta	LPT39108A	Lutic® 150 x tabs rec U-I	INVIMA 2010 M-13702 R1	RS en Renovación

VIDA ÚTIL	MODALIDAD DE REGISTRO	CÓDIGO ATC (nivel IV)	DESCRIPCIÓN ATC	MEDICAMENTO CONTROLADO si/no	MEDICAMENTO ESENCIAL si/no	PBS si/no
3 años	Fabricar y vender	J05AF05	Nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa reversa	NO	NO	SI

3. PRESENTACIONES

TIPO DE PRESENTACIÓN	PRESENTACIÓN	CANTIDAD POR UND MÍNIMA	CÓDIGO CUM	CÓDIGO DE BARRAS (EAN-13)
Uso institucional	Caja x 60 tabletas	1	19904593 1	7 704039 362001

4. FABRICANTE

FABRICANTE
LABORATORIOS LEGRAND S.A.

5. INFORMACIÓN ENVASE

TIPO DE MATERIAL	UNIDOSIS	DIMENSIONES		
		LARGO	ANCHO	ALTO
6 blisters x 10 tabletas recubiertas	NO	97 mm	39 mm	10 mm

6. INFORMACIÓN EMPAQUE

TIPO DE MATERIAL		CARACTERÍSTICAS DEL MATERIAL		
Cartón Cartulina		Caja plegadiza		
PRESENTACIÓN	CANTIDAD MAXIMA DE EMPAQUE	DIMENSIONES		
		LARGO	ANCHO	ALTO
Caja x 6 blisters x 10 tabletas recubiertas	1	103 mm	40 mm	45 mm

7. INFORMACIÓN DE EMBALAJE

TIPO DE MATERIAL	CARACTERÍSTICAS DEL MATERIAL		
Cartón	Corrugado		
CANTIDAD MÁXIMA A EMBALAR	DIMENSIONES		
	LARGO	ANCHO	ALTO
210 unds	479 mm	330 mm	276 mm

8. OTRAS ESPECIFICACIONES TÉCNICAS

CONDICIONES DEL ALMACENAMIENTO	ESTABILIDAD DE USO
Almacenar a temperaturas inferiores a 30°c en el envase y empaque original.	N.A

ELABORÓ:	Marisol Galindo	REVISÓ:	Antonio Manrique	APROBÓ:	Carolina Lozada
FECHA:	24-02-2021	FECHA:	24-02-2021	FECHA:	24-02-2021

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: LEVOFLOXACINA

2. CONCENTRACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO: LEVOFLOXACINA 5 mg / mL

3. FORMA FARMACEUTICA: Solución Inyectable

4. VIA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa.

5. PRESENTACIÓN COMERCIAL: Caja por 2 Bolsas x 100 mL,

6. FAMILIA QUIMICA / CATEGORIA TERAPEUTICA: Antibacteriano

DATOS CLINICOS

7. INDICACIONES:

Levofloxacino está indicado en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, incluyendo sinusitis, exacerbación aguda de bronquitis crónica y neumonías adquiridas en la comunidad.

Infecciones de la piel y sus estructuras tales como: impétigo, abscesos, forunculosis, celulitis y erisipelas. Infecciones del tracto urinario incluyendo pielonefritis aguda. LEVOFLOXACINA está indicado en el tratamiento de osteomielitis. Prostatitis crónica bacteriana y osteomielitis.

Pruebas de cultura y susceptibilidad

Deben realizarse pruebas de cultivo y susceptibilidad apropiadas antes del tratamiento para aislar e identificar los organismos que causan la infección y determinar su susceptibilidad a la levofloxacina [consulte Microbiología]. La terapia con levofloxacina puede iniciarse antes de que se conozcan los resultados de estas pruebas; Una vez que los resultados estén disponibles, se debe seleccionar la terapia apropiada.

8. DOSIS Y VIA ADMINISTRACION:

Pacientes con Infecciones complicadas y/o atención hospitalaria: Neumonía adquirida en la comunidad: 500 mg 1 vez/día o 500 mg 2 veces/día, 7-14 perfusión IV lenta. Pielonefritis: 500 mg, 1 vez/día perfusión IV lenta, 7-10 días. Infección urinaria complicada: 500 mg 1 vez/día, 7-14 días perfusión IV lenta. Prostatitis bacteriana crónica: 500 mg 1 vez/día, 28 días perfusión IV lenta. Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos: 500 mg 2 veces/día perfusión IV lenta, 7-14 días. Ántrax por inhalación: 500 mg 1 vez/día perfusión IV lenta, 8 semanas. La duración del tto deberá continuarse mínimo 48-72 h después de que el paciente permanezca sin fiebre o se haya demostrado la erradicación bacteriana.

Pacientes con insuficiencia renal (ej. CCr 50 mL/min)		
Status renal	Dosis inicial	Dosis subsecuente
Infecciones Respiratorias agudas/ Infecciones de piel y tejidos blandos, no complicadas/Osteomielitis / Neumonía adquirida en la comunidad/ Sinusitis / Prostatitis crónica bacteriana		
CCr de 20 a 49 mL/min	500 mg	250 mg c/24 horas
CCr de 10 a 19 mL/min	500 mg	250 mg c/24 horas
Hemodiálisis	500 mg	250 mg c/48 horas
DPCA	500 mg	250 mg c/48 horas

ITU Complicada y Pielonefritis aguda		
CLCR = 20 ml/min	No requiere ajuste de dosis	
CLCR de 10 a 19 ml/min	250 mg	250 mg c/48 horas
ITU No complicada	No requiere ajuste de dosis	
CLCR=	Depuración de Creatinina	
	DPCA=Diálisis peritoneal crónica ambulatoria	
	ITU=Infecciones del tracto urinario	

Cuando sólo se conoce el valor de la creatinina en plasma, utilizar la siguiente fórmula para estimar el aclaramiento de creatinina hasta poder determinar el valor correspondiente:

Hombres: ClCR (mL/min)	=	Peso (kg.) x (140 – edad)
72 x creatinina en plasma (mg/dL)		

Mujeres: 0.85 x el valor calculado para hombres.
La creatinina plasmática debería representar un estado estable o en equilibrio de la función renal.
La seguridad de Levofloxacino en adultos [y de niños] para una duración de la terapia más allá de los 28 días [y 14 días, respectivamente,] no se ha estudiado. Levofloxacino prolongada terapia debe usarse sólo cuando el beneficio supere el riesgo.
Terapia secuencial (intravenosa a la oral) puede ser instituida a discreción del médico.
Levofloxacina inyectable para administración: Premezclado, dosis única en contenedor flexible.
Levofloxacino IV está provisto en bolsas flexibles dentro de una bolsa de aluminio. Estos contienen una premezcla lista para usarse de solución de Levofloxacino en solución de dextrosa al 5%. El volumen es 100 mL. No es necesaria una dilución adicional para esta preparación. Cada 100 mL de premezclada en bolsa flexible lista, contiene solución diluida con un equivalente a 500 mg de Levofloxacino (5 mg/mL) en solución de dextrosa al 5%. La premezcla de las bolsas flexibles debe ser utilizada dentro de los siete días (500 mg.) después de la eliminación de la bolsa de aluminio. Una vez retirado de la bolsa de aluminio, la premezcla en la bolsa flexible debe almacenarse a temperatura ambiente (menor a 30°C), evitando el calor excesivo y protegido de la congelación y la luz. Este producto parenteral debe ser inspeccionado visualmente para determinar cualquier partícula extraña antes de la administración. Las muestras que contienen partículas visibles deben ser descartadas.
Las bolsas para infusión premezcladas son para ser utilizadas una sola vez, cualquier residuo en el recipiente debe ser descartado.
Se dispone de datos limitados sobre la compatibilidad de la inyección intravenosa de Levofloxacino con otras sustancias intravenosas, por tanto, no deben agregar aditivos u otros medicamentos a Levofloxacina IV en bolsas para infusión ni deben ser aplicados por infusión simultáneamente a través de la misma guía intravenosa. Si se utiliza la misma línea intravenosa para la infusión secuencial de diferentes medicamentos, la línea debe ser lavada antes y después de la infusión de Levofloxacino IV con una solución para infusión compatible con Levofloxacina IV y con cualquier otro medicamento administrado por medio de esta línea común.

9. CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

Hipersensibilidad a las quinolonas, embarazo, lactancia, niños menores de 18 años. Úsese con precaución en pacientes con síndrome convulsivo con riesgo de exacerbación de la miastenia grave asociada a fluoroquinolonas.

10. REACCIONES ADVERSAS:

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones tan variables, los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con los índices en los ensayos clínicos de otros medicamentos y no pueden reflejar los índices observados en la práctica.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Levofloxacino en 7537 pacientes agrupados en 29 ensayos clínicos de fase 3. La población estudiada tenía una edad media de 49,6 años (74,2% de la población era <65 años), el 50,1% fueron hombres y el 71,0% eran de raza caucásica, el 18,8% era negro.

11. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS PARA USO:

Se han informado casos de hipersensibilidad y reacciones anafilácticas serias y ocasionalmente fatales en pacientes que recibían terapia con quinolonas, incluyendo Levofloxacino. Estas reacciones ocurren frecuentemente después de la primera dosis. Algunas reacciones se acompañaron de colapso cardiovascular, hipotensión/shock, convulsiones, pérdida del conocimiento, hormigueo, angiodema, obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria, prurito y otras serias reacciones cutáneas. A la primera aparición de un rash cutáneo o cualquier otro signo de hipersensibilidad, debe suspenderse inmediatamente la administración de Levofloxacino.

Se han informado casos serios y algunas veces fatales debidos a un mecanismo inmunológico desconocido en pacientes que recibían terapias con quinolonas, incluyendo en algunas ocasiones, a Levofloxacino. Estos cuadros pueden ser severos y generalmente ocurren después de la administración de dosis múltiples. Las manifestaciones clínicas pueden incluir uno o más de los siguientes episodios: fiebre; rash o reacciones dermatológicas severas; vasculitis; artralgia;
mialgia; enfermedad plasmática, neumonitis alérgica; nefritis intersticial; insuficiencia o fallo renal agudo; hepatitis; ictericia; necrosis hepática aguda; anemia, incluyendo hemolítica y aplásica; trombocitopenia, leucopenia; agranulocitosis; pancitopenia y/u otras anormalidades hematológicas. El tratamiento con este producto debe ser inmediatamente interrumpido a la primera aparición de un rash cutáneo o de cualquier otro signo de hipersensibilidad, debiéndose instituir terapia adecuada a la brevedad.

Se han informado convulsiones y psicosis tóxica en pacientes bajo tratamiento con quinolonas, incluyendo Levofloxacino. Las quinolonas pueden causar también un aumento de la presión intracraneana y estimulación del sistema nervioso central la que puede conducir a temblores, cansancio, ansiedad, confusión, alucinaciones, paranoia, depresión, pesadillas, insomnio, y raramente, pensamientos o actos suicidas. Estas reacciones pueden ocurrir después de la primera dosis. Si estas reacciones ocurren en pacientes que reciben Levofloxacino, la droga debe ser discontinuada, debiéndose instituir medidas adecuadas de inmediato. Al igual que con todas las quinolonas, Levofloxacino debe ser utilizada con precaución en pacientes con desórdenes conocidos o sospechados del sistema nervioso central que pueda predisponer a convulsiones o a un descenso del umbral convulsivo (por ej. tratamiento con cierto tipo de drogas, disfunción renal).

La Levofloxacino se deberá suspender en pacientes que experimenten algunos de los síntomas antes descritos.

Neuropatía periférica asociada con el uso de quinolonas puede ser una condición irreversible.

Con casi todos los agentes antibacterianos incluyendo Levofloxacino se ha reportado colitis pseudomembranosa, la cual puede variar en severidad desde leve hasta comprometer la vida del paciente. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea después de la administración de un agente antibacteriano.
El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de clostridios. Los estudios indican que una toxina producida por Clostridium difficile es una de las principales causas de la colitis asociada con antibióticos.
Algunas quinolonas, incluyendo Levofloxacino han sido asociadas con la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y casos poco frecuentes de arritmia. La Levofloxacino se debe evitar en pacientes con conocida prolongación del intervalo QT, pacientes con hipopotasemia no corregida y pacientes quienes reciben agentes antiarrítmicos clase IA (quinidina, procainamida) o clase III (amiodarona, sotalol).
Mientras recibían quinolonas, incluyendo levofloxacina, se han informado casos de rupturas de tendón a nivel del hombro, de la mano, tendón de Aquiles o de otros tendones que requirieron cirugía o resultaron en incapacidad prolongada. Reportes de farmacovigilancia posventa indican que el riesgo se puede incrementar en pacientes que reciban corticosteroides concomitantemente, especialmente en los ancianos Debe suspenderse la administración de Levofloxacino si el paciente presenta dolor, inflamación o ruptura de un tendón. Los pacientes deben descansar y abstenerse de hacer ejercicios hasta haberse fehacientemente descartado el diagnóstico de tendinitis o de ruptura de tendón.
También puede ocurrir ruptura tendinosa durante o después del tratamiento con quinolonas, incluyendo Levofloxacino.
Debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia renal, ya que Levofloxacino se excreta principalmente por el riñón. En pacientes con función renal deteriorada, es necesario hacer un ajuste de dosis para evitar la acumulación de Levofloxacino debido a la disminución en el aclaramiento (ver Posología y forma de administración).
Se han observado reacciones de fototoxicidad moderada a severa en pacientes expuestos a la luz directa o luz ultravioleta mientras recibían terapia con quinolonas. Debe evitarse la exposición excesiva a la luz del sol o luz ultravioleta. No obstante, los estudios clínicos se han observado fototoxicidad en menos del 0.1% de los pacientes. Si ocurre fototoxicidad, el tratamiento debe ser suspendido.
Al igual que otras quinolonas, se han informado alteraciones en la glucemia usualmente en pacientes diabéticos mientras recibían tratamiento concomitante con hipoglicemiantes orales o con insulina. En estos pacientes, se recomienda un cuidadoso control de la glucosa en sangre. Si ocurre una reacción hipoglicémica, debe suspenderse el tratamiento con Levofloxacino.
Aunque durante los estudios clínicos de Levofloxacino no se han informado casos de cristaluria, se aconseja mantener una adecuada hidratación para prevenir la formación de una orina altamente concentrada.
Sólo para administración I. V.: Debido a que una inyección rápida o bolo intravenoso puede provocar hipotensión, Levofloxacino sólo debe ser administrada por infusión intravenosa lenta en un periodo no menor a 60 minutos. Levofloxacina no está indicado para el tratamiento de pacientes menores de 18 años de edad.
Los pacientes fueron tratados con Levofloxacino para una amplia variedad de enfermedades infecciosas. (Ver Indicaciones terapéuticas).
La duración del tratamiento es por lo general 3-14 días, el promedio del número de días de tratamiento fue de 9,6 días y el promedio de dosis fue 10,2. Los pacientes recibieron dosis de Levofloxacino de 750 mg una vez al día, 250 mg una vez al día, o 500 mg una o dos veces al día.
Durante el periodo de 60 días después de la primera dosis, la incidencia de los desórdenes musculo

esqueléticos definidos por protocolo fue mucho mayor en los niños tratados con Levofloxacino comparado con los niños tratados con antibiótico no-fluoroquinolona. (2.1% v 0.9%, respectivamente [p=0.038]). En 22/28 (78%) de estos niños, se reportó trastornos caracterizados como artralgia. Una observación similar se realizó durante el periodo de 1 año, con una mucha mayor incidencia de los desórdenes musculo esqueléticos definidos por protocolo en los niños tratados con Levofloxacino comparado con los niños tratados con antibiótico no-fluoroquinolona (3.4% v 1.8%, respectivamente [p=0.025]). La mayoría de estos trastornos que se producen en los niños tratados con Levofloxacino fueron leves y se resolvieron dentro de los 7 días. Los trastornos fueron moderados en 8 niños y leve en 35 (76%) niños.

12. USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Levofloxacino podría ser usado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

Debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes de madres que toman Levofloxacino, deberá tomarse una decisión para discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes en etapa de crecimiento.

13. INTERACCIONES:

Vía intravenosa únicamente: Las quinolonas no deben ser coadministradas con ninguna solución que contenga cationes multivalentes, p. ej. magnesio, a través de la misma línea intravenosa. Al igual que otras quinolonas, la administración concomitante de Levofloxacino puede prolongar la vida media de teofilina, elevar los niveles séricos de teofilina, e incrementar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con la teofilina en la población de pacientes. Por lo tanto, los niveles de teofilina deben ser estrechamente monitoreados y puede ajustarse la dosis de teofilina, si fuese apropiado cuando la Levofloxacino sea coadministrada.

Las reacciones adversas, incluyendo convulsiones, pueden ocurrir con o sin elevación de los niveles séricos de teofilina.

De manera similar, no se observaron efectos aparentes de teofilina en la absorción y disposición de Levofloxacino. La administración concomitante de Levofloxacino con warfarina, digoxina y ciclosporina no requieren modificación en la dosis de uno u otro compuesto. Sin embargo, el tiempo de protrombina y niveles de digoxina pueden ser estrechamente monitoreados en pacientes que reciben terapia concomitante con warfarina o digoxina respectivamente. La Levofloxacino se puede administrar con seguridad a individuos que reciben concomitantemente terapia con probenecid o cimetidina, ambos disminuyen la depuración y prolongan la vida media de Levofloxacino, siempre y cuando la dosis de Levofloxacino sea ajustada apropiadamente basada en la función renal del paciente. La administración concomitante de fármacos antiinflamatorios no-esteroides con una quinolona, incluyendo Levofloxacino, pueden incrementar el riesgo de estimulación del SNC y crisis convulsivas.

Se han reportado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo hiperglucemia e hipoglucemia en pacientes tratados concomitantemente con quinolonas y agentes antidiabéticos. Por lo tanto, se recomienda monitoreo cuidadoso de la glucosa sanguínea cuando estos agentes son coadministrados.

La absorción de Levofloxacino y disposición en sujetos HIV infectados con o sin tratamiento concomitante con zidovudina fueron similares. Por lo tanto, no se ajusta la dosis para Levofloxacino al ser requerida cuando se coadministra con zidovudina. El efecto de Levofloxacino en la farmacocinética de zidovudina no se ha estudiado.

Algunas quinolonas, incluyendo Levofloxacino, pueden producir falsos positivos para opiaceos en

análisis de orina cuando se utilizan pruebas de inmunoanálisis comercialmente disponibles.
Dependiendo de la situación, puede ser necesario confirmar el positive de opioide por métodos más específicos.

DATOS FARMACEUTICOS

14. METODO DE PREPARACIÓN Y ESTABILIDADED DEL PRODUCTO:
La manufactura del producto se realiza siguiendo técnicas de manipulación aséptica (bpm). El producto es estable físico-química y microbiológicamente durante su periodo de vida útil.

15. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:
Almacenar a temperatura no mayor a 30 grados en su envase y empaque original, proteger de la luz.

16. CONDICIONES DE MANIPULACIÓN Y TRANSPORTE:
El producto debe manipularse como material frágil, debe ser embalado en cajas de cartón resistente. No debe colocarse sobrepeso a las cajas.

17. RESPUESTA ANTE DERRAME, TRATAMIENTO Y DISPOSICIÓN FINAL DEL MEDICAMENTO VENCIDO O DETERIORADO:
Recoger el material utilizando paños o toallas absorbentes. Sitúe el material recolectado en un recipiente apropiadamente, identificándolo y como todos los medicamentos darle tratamiento de desecho peligroso entregándolo a un tercero autorizado por la secretaria distrital ambiental o car para su destrucción y disposición. Lavar el área con detergente y abundante agua. Evitar la contaminación de cualquier fuente de agua o el suelo con el producto o envases vacíos.

18. INFORMACION DE SEGURIDAD

Almacenamiento:
Almacenar a temperatura inferior a 30°C en su Envase y Empaque original.

Precauciones Especiales:
Mantener la temperatura de los contenedores para evitar perdida de la potencia y el Producto se pueda usar hasta su fecha de Vencimiento

Protección Personal:
No requiere protección personal especial.

Manejo:
Una vez abierto almacenarse a temperatura menor de 30°C en un lugar adecuado. Siguiendo las precauciones establecidas para evitar la contaminación del medicamento.

Primeros Auxilios:
Ojos y Piel remuevan la fuente de exposición, lave con abundante agua, si persiste la irritación consulte al médico. Si hay ingestión o inhalación remueva la fuente de exposición si se evidencia signos de toxicidad consulte al médico.

Manejo de Derrames:
Mantenga alejado al personal. No toque los recipientes dañados o el material derramado a menos que use ropa protectora. Asegurar una ventilación adecuada. Use los elementos de protección personal. Recoger o aspirar el derrame y desecharlo en un contenedor adecuado para su eliminación. Evite la formación de polvo durante la limpieza.

Eliminación de residuos:
Este producto, en su estado original, no es un residuo peligroso. Se procederá a realizar su destrucción de acuerdo a las políticas de la empresa contratada, una vez utilizado o transformado

Medidas de Lucha Contra Incendios:

- **Medios Extinción adecuados:** Pulverización de agua, polvo químico seco, dióxido de carbono o espuma adecuados al ambiente.
- **Los Medios de Extinción inadecuados:** Ninguno conocido.
- **Precauciones para los Bomberos:** Usar los equipos de protección adecuados.

Métodos Específicos:
Enfriar los recipientes expuestos al fuego con agua hasta mucho después de que el fuego haya cesado.

19. FABRICANTE: ADS PHARMA SAS / QUIBI S.A
20. TITULAR: ADS PHARMA SAS
21. VIDA UTIL: DOS (2) AÑOS A PARTIR DE SU FECHA DE FABRICACIÓN
22. FECHA DE VIGENCIA REGISTRO SANITARIO: VIGENTE 11 JULIO DE 2019
23. No REGISTRO SANITARIO: *EN TRAMITE DE RENOVACION*
24. CODIGO CUM: 20082592-02
25. CODIGO DE BARRAS: 7707289590422

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
Nombre: Ottis Calderón **Cargo:** Coordinadora Aseguramiento de Calidad Firma: Fecha: 27-03-2023	**Nombre:** Omar González **Cargo:** Director Técnico Firma: Fecha: 27-03-2023	**Nombre:** Diego Esquivel **Cargo:** Director Aseguramiento de calidad Firma: Fecha: 27-03-2023

ADS PHARMA	DEPARTAMENTO ASEGURAMIENTO DE CALIDAD REGISTRO MODIFICACIÓN DE DOCUMENTOS	CÓDIGO RAC-001-01

FECHA MODIFICACIÓN	EDICIÓN MODIFICADA	MODIFICACIÓN	MODIFICADO POR	AUTORIZADO POR (ASEG CALIDAD)
NA	NA	Ficha técnica nueva	Vanessa Cárdenas	Angela Barreto
16/11/2018	00	Se realiza cambio de formato y se adicionan numerales	Vanessa Cárdenas	Angela Barreto
20-11-2020	01	Se actualiza vigencia del documento	Ottis Calderón	Ramiro Ramirez
27-03-2023	02	Se actualiza redacción y vigencia del documento	Omar González	Diego Esquivel

DEPARTAMENTO DE CONTROL CALIDAD
FICHA TÉCNICA MEDICAMENTOS

LEVOFLOXACINA 500 mg TABLETAS	
Código Producto:	712303 CAJA X7 TAB
	79684 CAJA X7 TAB
	712327 CAJA X7 TAB INST.
	710987 CAJA X7 TAB INST.
	079653 CAJA X7 TAB

Datos Farmacéuticos	
Registro Sanitario	**Titular Registro Sanitario**
INVIMA 2020M-0010148-R1	TECNOQUIMICAS S.A Con domicilio en CALI-VALLE
Compuesto Activo	**Fabricante**
LEVOFLOXACINA HEMIHIDRATO EQUIV. A 500mg DE LEVOFLOXACINA	TECNOQUIMICAS S.A., KM. 23 VÍA CALI - JAMUNDI, EN JAMUNDI –VALLE
Forma Farmacéutica	**Modalidad del Registro Sanitario**
TABLETA CUBIERTA	FABRICAR Y VENDER

Especificaciones de Calidad según Método TABC-576	
ENSAYO	**ESPECIFICACIÓN**
DESCRIPCION	NUCLEO CAPSULAR, DE COLOR AMARILLO CON LOGO TQ EN UNA CARA Y LISO EN LA OTRA
DESINTEGRACION Agua 37°C, Sin Discos	MAXIMO 15 MINUTOS
PESO PROMEDIO	595.0mg/NUC - 645.0mg/NUC
VARIACION DE PESO	-4.0% a 4.0%
UNIFORMIDAD DE DOSIS (VAR. DE PESO) (USP VIGENTE)	CUMPLE CRITERIO USP
IDENTIFICACION Levofloxacina (USP VIGENTE)	SIMILAR AL ESTANDAR DE REFERENCIA
ENSAYO Levofloxacina (USP VIGENTE)	450.0mg/NUC - 550.0mg/NUC
ENSAYO Levofloxacina (USP VIGENTE)	90.0% - 110.0%
DESCRIPCION TABC	TABLETA CUBIERTA CAPSULAR, DE COLOR ROSADO CON LOGO TQ EN UNA CARA Y LISA EN LA OTRA
PESO PROMEDIO TABC	608.0mg/TABC - 658.0mg/TABC
DESINTEGRACION TABC Agua 37°C, Con Discos	MAXIMO 15 MINUTOS
DISOLUCION TABC Levofloxacina Ap. 1; 100 rpm; HCl 0,1N 900 mL (USP VIGENTE)	MINIMO 80% (Q) EN 30 MINUTOS

Información General	
Material de Envase y Empaque	**Presentación Comercial**
Empaque Primario: BLISTER PVC/PVDC/ALUMINIO	CAJA X7 TABLETAS CAJA X7 TABLETAS INSTITUCIONAL
Empaque Secundario: CAJA PLEGADIZA	
Instrucciones de Uso	**Vía de administración**
Según prescripción médica	Oral

Datos Clínicos	
Indicaciones	**Contraindicaciones y Advertencias**
En infecciones localizadas en tracto respiratorio, piel y tejidos blando, tracto urinario y en general para gérmenes sensibles a esta quinolona.	Hipersensibilidad a las quinolonas, embarazo, lactancia, menores de 18 años, epilepsia, trastornos renales y hepáticos. Evite las fluoroquinolonas en pacientes con historia conocida de miastenia gravis. No debe administrarse en pacientes con diagnostico de tendinitis por ejercicio. Evítese la administración concomitante con antiácidos, teofilina o tizanidina.
Condiciones de Almacenamiento	**Precauciones**
Almacenar a temperatura inferior a 30°C en el envase y empaque original. Manténgase fuera del alcance de los niños. Venta bajo formula médica.	Los pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas deben ser hidratados adecuadamente para evitar la excesiva alcalinidad de la orina. Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos cerebrales. Las fluoroquinolonas están asociadas con un incremento del riesgo de tendinitis y ruptura de tendón en todas las edades. Este riesgo se incrementa en pacientes usualmente mayores de 60 años, en pacientes que están tomando corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. En caso de presentarse dolor o inflamación del tendón de aquiles debe suspenderse la terapia. Las fluoroquinolonas pueden exacerbar la debilidad muscular en personas con miastenia graves. Hay riesgo de presentar síntomas de neuropatía periférica poco tiempo después de iniciar el tratamiento, los cuales, en algunos casos, pueden ser irreversibles. úsese con precaución en pacientes con síndrome convulsivo.

FICHA TECNICA DE PRODUCTO

ZYVOXID 2 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE - Bolsa Freeflex por 300 mL (600 mg)

INFORMACIÓN GENERAL

Número de Registro:	INVIMA 2021M-014726-R3	**Concentración:**	2 mg/mL
Activo:	Linezolid	**Condiciones Venta:**	Venta bajo fórmula médica
Fecha Vencimiento RS:	11/16/2026	**Clasificacion:**	Farmaceutico
Composición:	N.A.		
Importador:	Pfizer S.A.S. - Bogotá, Colombia		
Titular:	Pfizer S.A.S.		
Fabricante:	Fresenius Kabi Norge AS - Halden, Noruega		
Acondicionador:	Operaciones Nacionales de Mercadeo Ltda. / Open Market Ltda. - Bogotá, Colombia		
Forma Farmaceutica:	Solución inyectable	**Via de Administración:**	Intravenosa
Material Envase:	Bolsa Freeflex	**Vida Util:**	36 meses
		Codigo ATC:	J01XX08
Código CUM:	019907394 - 06		
Condiciones Almacenamiento:	Temperaturas inferiores a 30°C. No congelar.		

FICHA TECNICA DE PRODUCTO

Bolsa Freeflex por 300 mL (600 mg)

DETALLES DE LA PRESENTACIÓN:

Empaque Unitario

Largo (mm):	0.0
Alto (mm):	0.0
Ancho (mm):	0.0
Peso (gramos):	331.1
Codigo de Barras EAN 13:	7702715004818

Sub - Empaque

Largo (mm):	165.0
Alto (mm):	263.0
Ancho (mm):	20.0
Peso (gramos):	343.3

Corrugado

Largo (mm):	390.0
Alto (mm):	145.0
Ancho (mm):	180.0
Peso (gramos):	3433.0
Codigo de Barras EAN 14:	27702715004812

Otros:

Codigo Pfizer: F000127724



1. **NOMBRE GENÉRICO**
   Linezolid

2. **COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA**
   Cada tableta recubierta contiene Linezolid 600 mg.

3. **REGISTRO SANITARIO**
   Colombia: INVIMA 2019M-0013724

4. **FORMA FARMACÉUTICA**
   Tableta Recubierta

5. **VÍA DE ADMINISTRACIÓN**
   Oral

6. **VIDA ÚTIL**
   24 Meses

7. **INDICACIONES**
   Tratamiento alternativo de infecciones cuando se conozca o sospeche que son causadas por organismos susceptibles incluyendo aquellos asociados con bacteremia concurrentes como: neumonía adquirida en comunidades y neumonía nosocomial. Infecciones de piel y tejidos blandos, incluyendo infecciones de pie diabético, infecciones estreptocóccicas, infecciones por *Staphylococcus Aureus* resistente y sensibles a meticilina, infecciones por *Enterococcus* resistentes a vancomicina. Terapia combinada si está documentado o se sospecha la presencia de un patógeno gram negativo. Puede ser utilizado en niños.

8. **POSOLOGÍA**
   Según prescripción médica.

9. **RECONSTITUCIÓN Y/O FORMA DE ADMINISTRACIÓN**
   N.A.

10. **CONTRAINDICACIONES**
    Hipersensibilidad al medicamento. Con el fin de garantizar el uso racional del medicamento y reducir la posibilidad de resistencia, se recomienda que la iniciación del tratamiento se haga a nivel hospitalario.

11. **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**
    La colitis pseudomembranosa ha sido reportada con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Linezolid, y puede variar en gravedad desde leve hasta amenazar con la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnostico en pacientes que presentan diarrea subsecuente a

COPIA NO CONTROLADA

la administración de cualquier agente antibacterial. Linezolid es un inhibidor reversible y no selectivo de la monoamino oxidasa (IMAO); sin embargo, no ejerce ningún efecto antidepresivo a las dosis empleadas para el tratamiento antibacteriano. Apenas se dispone de datos de estudios de interacciones farmacológicas y de seguridad de linezolid sobre el riesgo de inhibición de la MAO en pacientes que reciben linezolid y presentan patologías subyacentes y/o reciben tratamiento concomitante con fármacos que incrementan este riesgo. Por ello, no se recomienda utilizar linezolid en dichas circunstancias, a menos que sea posible una estrecha observación y monitorización del paciente. Si durante el tratamiento con linezolid se produce mielosupresión grave debe interrumpirse el tratamiento, a menos que la continuación del mismo se considere absolutamente necesaria, en cuyo caso, se realizará un seguimiento exhaustivo de los parámetros hematológicos y se deben implantar las medidas terapéuticas apropiadas. Se recomienda además, un hemograma completo semanal (incluyendo hemoglobina, plaquetas, recuento leucocitario absoluto y fórmula) a los pacientes que reciban linezolid, independientemente de su hemograma basal.

12. INTERACCIONES

Linezolid es un inhibidor reversible no selectivo de la monoamino oxidasa (IMAO). Por lo tanto, no se recomienda utilizar linezolid en estas circunstancias, a menos que se realice una estrecha observación y control del paciente. Linezolid aumentó el efecto hipertensivo producido por la pseudoefedrina y el hidrocloruro de fenilpropanolamina en voluntarios sanos normotensos. Se recomienda que si se administra linezolid con fármacos con efectos vasopresores (incluyendo agentes dopaminérgicos), se titulen las dosis de éstos cuidadosamente hasta alcanzar la respuesta deseada. Se han comunicado muy raramente casos de síndrome serotoninérgico, durante el uso clínico conjunto de linezolid con inhibidores de la recaptación de la serotonina. Es necesario evitar la ingesta de cantidades excesivas de alimentos o bebidas de alto contenido en tiramina (ejemplo: queso curado, extractos de levadura, bebidas alcohólicas no destiladas y productos de soja fermentada como salsa de soja). Linezolid no es metabolizado de forma detectable por el sistema enzimático del citocromo P450 (CYP) ni inhibe ninguna de las isoformas humanas de CYP clínicamente significativas (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4). De forma similar, linezolid no induce las isoenzimas P450 en ratas. Por tanto, no se esperan interacciones farmacológicas inducidas por CYP450 con linezolid. La administración simultánea de warfarina y lenezolid (en estado estacionario), produjo una reducción del 10% del INR (International Normalized Ratio) máximo medio y una disminución del 5% del AUC del INR.

13. EFECTOS SECUNDARIOS Y/O REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas relacionadas con los fármacos notificados con más frecuencia son cefalea, diarrea, náuseas y vómitos. Otras reacciones adversas menos frecuentes son: candidiasis (especialmente candidiasis oral y vaginal) o infección fúngica, vaginitis, trastornos de la sangre y del sistema linfático, eosinofilia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, insomnio, percepción errónea del sabor (sabor metálico), mareos, hipoestesia, parestesia, visión borrosa, acúfenos, hipertensión, flebitis / tromboflebitis, dolor abdominal localizado o generalizado, estreñimiento, boca seca, dispepsia, pruebas de función hepática anormales, dermatitis, diaforesis, prurito, erupción, urticaria, poliuria. Trastornos del aparato reproductor y de la mama, escalofríos, fatiga,

COPIA NO CONTROLADA

fiebre, dolor en la zona de inyección, sed aumendata, dolor, aumento de ast, alt, ldh, fosfatasa alcalina, bun, creatinquinasa, lipasa, aumento de bilirrubina total, creatinina, sodio o calcio, neutrofilia o eosinofilia, neutropenia. Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico, neuropatía óptica, angioedema, se han recibido notificaciones de trastornos cutáneos, como los descritos en el síndrome de stevens johnson.

14. ALMACENAMIENTO

Almacénese a temperaturas inferiores a 30ºC en lugar fresco y seco protegido de la luz.

15. ENVASE

Foil de aluminio x 5 tabletas
Foil de aluminio x 10 tabletas

16. PRESENTACIÓN COMERCIAL

Caja x 10, 20, 50 y 100 Tabletas

17. CÓDIGO CUM (Información exclusiva para Colombia)

Caja x 10 Tabletas 20045677-02

18. FABRICANTE

Macleods Pharmaceuticals Ltd.
Nalagarh, India.

19. TITULAR

Vesalius Pharma S.A.S.
Bogotá D.C., Colombia.

COPIA NO CONTROLADA

AUROBINDO	*FICHA TECNICA DE PRODUCTO* *LOPINAVIR 200 mg – RITONAVIR 50 mg*		
	CODIGO	**AP-AC-FT-ARV-004-V03**	PAGINA 1 DE 7
	FECHA DE CREACION	**09-10-2019**	

INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DEL PRODUCTO



Nombre genérico	Lopinavir 200 mg + Ritonavir 50 mg
Nombre comercial	**Lopinavir 200 mg + Ritonavir 50 mg**
Forma farmacéutica	Tabletas recubiertas
Concentración de principio activo	Cada tableta recubierta contiene Lopinavir 200 mg + Ritonavir 50 mg

DATOS CLÍNICOS

Mecanismo de acción	Lopinavir inhibe la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y previene la unión del GAP-Pol lipoproteína, por lo tanto, reduce la probabilidad de que partículas virales alcancen la madurez y el estado infeccioso. El Ritonavir es también un inhibidor competitivo de la proteasa del VIH y adicionalmente, actúa incrementando el nivel plasmático de Lopinavir mediante la inhibición del CYP3A- mediando el metabolismo de Lopinavir.
Indicaciones INVIMA	Lopinavir/ ritonavir está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1. Lopinavir / ritonavir tabletas puede ser usado por niños de 2 años de edad o mayores y

	adultos que estén infectados con el VIH. Lopinavir / ritonavir tabletas no debe administrarse a niños menores de 2 años de edad a menos que así lo indique específicamente el médico.
Posología ***Recomendación, prevalece el criterio médico***	• La dosis habitual para adultos es de 400 mg / 100 mg dos veces al día, es decir, cada 12 horas, en combinación con otros medicamentos anti-VIH. • Para los niños, el médico decidirá la dosis correcta en base a la altura del niño y el peso. Antes de prescribir tabletas de lopinavir / ritonavir, los bebés y los niños pequeños deben ser evaluados por su capacidad para ingerir los comprimidos intactos.
Vía de Administración	Oral.
Recomendaciones de administración	• Administración oral. • Lopinavir/ Ritonavir puede ser tomado con o sin alimentos.
Contraindicaciones	• Alergia (hipersensibilidad) a Lopinavir, Ritonavir o alguno de los componentes de las tabletas. • Insuficiencia hepática.
Advertencias y precauciones especiales	• Evitar si el paciente tiene Síndrome congénito de prolongación del QT y uso de medicamentos que prolonguen el intervalo QT. Así mismo puede haber prolongación asintomática del intervalo PR. Se recomienda monitorización frecuente del electrocardiograma. • Evitar si el paciente tiene Hipocalemia o hacer los controles en sangre • Puede ocasionar elevación de los lípidos como Colesterol total y triglicéridos. Los triglicéridos altos son un factor de riesgo para producir pancreatitis. • Se puede presentar resistencia con el uso de otros medicamentos para el VIH (resistencia cruzada). • Puede existir sangrado en personas con Hemofilia tipo A y B. • Tener precaución en caso de hepatitis B o C subyacente. • Pueden ocurrir desórdenes autoinmunes. • Puede aumentar las concentraciones de otros medicamentos. • La coadministración con glucocorticoides puede producir reacciones adversas relacionadas con insuficiencia suprarrenal, supresión adrenal y síndrome de Cushing. • Se puede exacerbar la diabetes Mellitus preexistente e hiperglucemia. • Si además recibe tratamiento para Hepatitis C, se debe tener precaución con los antagonistas de vitamina K., se debe monitorear periódicamente el INR.

	• No debe utilizarse en recién nacidos prematuros en el periodo postnatal inmediato, debido a la posible toxicidad. • Se ha presentado redistribución/ acumulación de grasa corporal. • Debe tenerse precaución adecuada en la administración y el control en pacientes ancianos que reflejen una disminución de la función hepática, renal o cardiaca. • Si el paciente está usando un anticonceptivo oral o un parche anticonceptivo para evitar el embarazo, se debe utilizar un tipo adicional o diferente de la anticoncepción (por ejemplo, preservativos de barrera). • Lopinavir / ritonavir tabletas no reduce el riesgo de transmitir el VIH a otras personas. Se recomienda tomar las precauciones apropiadas (por ejemplo, el uso de condón) para prevenir la transmisión de la enfermedad a través del contacto sexual.
Embarazo y lactancia	Las mujeres en estado de embarazo o en periodo de lactancia no deben tomar Lopinavir / Ritonavir comprimidos a menos que esté específicamente prescrito por el médico. Las mujeres que presentan infección por VIH no alimenten a sus hijos con leche materna bajo ningún concepto, para evitar la transmisión del VIH al bebé.
Interacciones más relevantes	Evitar el uso concomitante con los siguientes principios activos, ya que puede aumentar la concentración de uno de los fármacos y producir reacciones adversas serias, ya que tienen el mismo proceso de metabolización: • Antagonistas del Adrenoreceptor alfa1: Alfusozin HCl y similares; • Antianginoso: Ranolazina; • Antiarritmicos: Dronedarona; • Antibióticos: Ácido fusídico; • Antianginosos: Colchicina en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática; Antihistamínicos: Astemizol, terfenadina, • Antipsicóticos: Blonanserin, Lurasidona, Pimozida, Quetiapina; Benzodiazepinas: Midazolam, triazolam; • Derivados del Ergot: Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina; • Agente de motilidad gastrointestinal: Cisaprida; • Producto herbal: Hierba de San Juan; • Inhibidor de HMG-CoA reductasa: Lovastatina, simvastatina; • Agonista de receptor beta 2-adrenérgico: Salmeterol; • Inhibidor enzima PD5: Sildenafil para tratamiento de hipertensión arterial pulmonar, tadalafilm o vardenafil; • Agentes antimicobacterianos: rifampicina, bedaquilina, Delamanida; • Corticoesteroides: Fluticasona y budesonida, triamcinolona; • Inhibidores de proteasa: Tipranavir;

	• Antagonistas de vitamina K: warfarina cuando está en tratamiento también para hepatitis C. • Anticonceptivos orales, subcutáneos y en parche
Efectos sobre la capacidad para conducir	No han sido probados de manera específica los efectos de Lopinavir / Ritonavir sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. No conducir automóviles ni manejar máquinas si se experimenta cualquier efecto secundario (por ejemplo, náuseas) que afecten la capacidad para hacerlo con seguridad.
Reacciones adversas más relevantes	• Náuseas, vómitos, dolor abdominal, dificultad para respirar y debilidad severa de los músculos de las piernas y los brazos ya que estos síntomas pueden indicar niveles elevados de ácido láctico. • Sed, micción frecuente, visión borrosa o pérdida de peso, ya que pueden estar elevados los niveles de azúcar en la sangre. • Aumento en la cantidad de triglicéridos (grasas en la sangre), se ha considerado un factor de riesgo para la pancreatitis. • Los cambios en la forma corporal debido a cambios en la distribución de la grasa. Estos pueden incluir pérdida de grasa en las piernas, brazos y cara, aumento de la grasa en el abdomen (barriga) y otros órganos internos, aumento de las mamas y bultos de grasa en la parte posterior del cuello ("joroba de búfalo"). Los efectos en la salud causados a largo plazo de estas condiciones no se conocen en este momento. • Signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de dar inicio al tratamiento del VIH. Se considera que estos síntomas se deben a un aumento en los anticuerpos y la respuesta inmune, lo que permite al cuerpo combatir infecciones que estaban presentes sin ninguna gran variedad de síntomas obvios. • Rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento, ya que algunos pacientes que toman estos medicamentos pueden desarrollar osteonecrosis. • Dolor muscular, sensibilidad o debilidad, particularmente en combinación con estos medicamentos. En raras ocasiones estos desórdenes musculares han sido graves. • Otros que afectan entre 1 y 10 de cada 1000: • Menor número de células rojas de la sangre, bajo número de células blancas de la sangre, inflamación de los ganglios linfáticos. • Sonido en un oído o en ambos oídos, zumbido o silbido. • Visión anormal, enfermedad de los ojos. • Sensación de tener el corazón acelerado, "pierde el ritmo" o fuerte ataque al corazón. • Hinchazón y / o acumulación de líquido en los pulmones. • Abdomen agrandado, constipación, boca seca, dificultad para tragar, inflamación del intestino delgado y grueso, eructos, inflamación del esófago, incapacidad para controlar sus intestinos, inflamación del estómago y del intestino, diarrea con sangre, ulceraciones en la boca,

	inflamación del páncreas, inflamación de una glándula salival, la inflamación en la boca, úlcera de la boca, inflamación de las encías. • Dolor en el pecho, dolor en el pecho debajo del esternón, escalofríos, fiebre, síntomas similares a la gripe, sensación vaga de malestar corporal, acumulación de líquido en las piernas o alrededor de los tobillos. • Falta de funcionamiento de los testículos, síndrome de Cushing (una condición causada por niveles altos de cortisol en la sangre), con baja actividad de la glándula tiroides. • Inflamación del oído medio, inflamación de los bronquios, inflamación de los senos paranasales, recurrentes forúnculos, infección bacteriana, infección • Viral. • Disminución de la tolerancia a la glucosa, aumento de peso, pérdida de peso, aumento de la bilirrubina (un pigmento biliar), el nivel de hormona alterada, pruebas de laboratorio anormales. • Cálculos renales, alteraciones en la orina, albúmina en la orina, niveles elevados de calcio en la orina, exceso de ácido úrico en la sangre. • Inflamación de la vesícula biliar, inflamación del hígado, agrandamiento del hígado, depósitos de grasa en el hígado, dolor en el hígado.
Farmacocinética	*Absorción* • Los alimentos tiene el mínimo efecto sobre la absorción, puede consumirse con o sin alimentos. • Lopinavir, Tmax: (oral, adultos): 4 a 6 horas. • Lopinavir, Tmax: (oral, pediátricos), 3.9 a 4 horas. *Distribución* • Vd: pediátricos: 0.92 a 1.86 L/kg. • UPP: 98% to 99%. *Metabolismo* • Lopinavir-Hepático: Vía CYP3A; El ritonavir inhibe el metabolismo de Lopinavir. *Excreción* • Fecal: Aproximadamente 20% sin cambios. • Renal: Aproximadamente 2.2% sin cambios. *Vida media de eliminación* Oral, pediátrica: 3.67 a 6.1 horas.

DATOS FARMACÉUTICOS		
Tiempo de vida útil (meses)	36	
Descripción del envase	Frasco de PEAD y tapa de polietileno con sello de seguridad de Aluminio y sílica gel.	
Descripción del empaque	Caja de cartón barnizado.	
Presentación Comercial	Caja de cartón con frasco por 120 tabletas.	
Almacenamiento	Almacenarse a temperaturas no mayores de 30°C y conservar en su envase y empaque originales.	
Código de barras Empaque caja x 120 tabletas (EAN 13)	8901175034475	
Código CUM	20115574-01	
Código IUM	2L1002751000100	
Código ATC	**Código Numero:**	J05AR10
	Sistema Orgánico:	Antiinfecciosos para uso sistémico
	Grupo Farmacológico:	Antivirales de uso sistémico
	Subgrupo Farmacológico:	Antivirales de acción directa
	Subgrupo Químico:	Antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH, combinaciones
Listado de componentes	Copovidona, monolaurato de sorbitán, dióxido de silicona coloidal, poloxámero, sodio estearil fumarato, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80, dióxido de titanio y amarillo de óxido férrico.	
INFORMACIÓN ADICIONAL		
Condición de venta	Venta bajo fórmula médica	

Registro PBS	Cubierto en el plan de beneficios en salud
Número de Registro Sanitario	INVIMA 2023M-0018234-R1
Vigencia de Registro Sanitario	Indefinido
Tipo de Registro Sanitario	Importar y Vender
Fabricante del producto	Aurobindo Pharma Limited., Unidad III., India
Titular del Registro Sanitario	Aurobindo Pharma Limited., India
Importador del producto	Aurobindo Pharma Colombia SAS., Colombia

REFERENCIAS

- Inserto del medicamento autorizado por INVIMA.
- IBM Micromedex ®. *Lopinavir/Ritonavir*. Ficha de producto. Consultado en octubre de 2019.

INFORMACIÓN TÉCNICA
VI-T67-087

1. **NOMBRE DEL PRODUCTO: MEROPENEM 1g**
2. **PRINCIPIO ACTIVO: MEROPENEM**
3. **ACCIÓN FARMACOLÓGICA:** ANTIBIÓTICO DE AMPLIO ESPECTRO
4. **FORMA FARMACÉUTICA:** Polvo para reconstituir a solución inyectable
5. **USO:** Suministrado vía intravenosa en humanos.
6. **COMPOSICIÓN:**
   Cada vial para reconstituir a 20mL contiene:

Meropenem	1,0 g
Excipientes	csp. 100%

7. **CARACTERISTICAS FÍSICO-QUÍMICAS:**

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES
Apariencia	Polvo fino libre de partículas extrañas
Color	Blanco o casi blanco
pH (1en 20)	7,30 – 8,30
Esterilidad	Ausencia
Endotoxinas bacterianas	0,125 UE/mg
Valoración de Meropenem	1g/ vial (90% - 120%)

8. **METODO ANALITICO:** Valoración de Meropenem por HPLC.
9. **INDICACIONES:** El meropenem es útilizado en el tratamiento de las infecciones por gérmenes sensibles, como las infecciones intraabdominales, la meningitis las infecciones respiratorias (incluidos los pacientes con fibrosis quística), las septemias, las infecciones de la piel, las infecciones de las vías urinarias y las infecciones de pacientes inmuno deprimidos. Para más detalles sobre estas infecciones y su tratamiento.
10. **DOSIFICACIÓN:** En forma de bolo IV: Reconstituir con agua para inyección, 20 mL para que quede 50mg/mL y administrar IV en aproximadamente 5 minutos.
    INFUSIÓN IV: Reconstituir en 50-250mL de una solución de Cloruro de Sodio 0,9%, Dextrosa 5% (Cloruro de Sodio 0,9%+ Dextrosa 5%) u otra solución para infusión compatible. Administrar en 15-30 minutos.
    Uso por especialista.
11. **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:**
    El meropenem está contraindicado en pacientes alérgicos al medicamento o a sus componentes, niños menores de 3 meses, embarazo y lactancia.
    PRECAUCIONES:: Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a otro carbapenem y betalactámicos. Pacientes con daño hepático, insuficiencia renal.

ELABORADO POR: (FIRMA/FECHA)	REVISADO POR: (FIRMA Y FECHA)
J. Tigrero 2021-03-04	D. Gonzalez 2021-03-06

FICHA TECNICA DE PRODUCTO

MERONEM 1 g - Caja por 10 frascos ampolla x 1g.

INFORMACIÓN GENERAL

Número de Registro:	INVIMA 2019M-006423-R2	**Concentración:**	1 g
Activo:	Meropenem trihidrato	**Condiciones Venta:**	Venta bajo fórmula médica
Fecha Vencimiento RS:	4/5/2024	**Clasificacion:**	Farmaceutico
Composición:	N.A.		
Importador:	Pfizer S.A.S. - Bogotá, Colombia		
Titular:	Pfizer S.A.S.		
Fabricante:	ACS Dobfar SPA - Tribiano, Italia		
Acondicionador:	Operaciones Nacionales de Mercadeo Ltda. / Open Market Ltda. - Bogotá, Colombia		
Forma Farmaceutica:	Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable	**Via de Administración:**	Intravenosa
Material Envase:	Frasco ampolla de vidrio	**Vida Util:**	48 meses
		Codigo ATC:	J01DH02
Código CUM:	000201199 - 02		
Condiciones Almacenamiento:	Mantener por debajo de 30°C, protegido de la luz directa. No congelar. En su empaque y envase original.		

FICHA TECNICA DE PRODUCTO

Caja por 10 frascos ampolla x 1g.

DETALLES DE LA PRESENTACIÓN:

Empaque Unitario

Largo (mm):	31.0
Alto (mm):	80.0
Ancho (mm):	31.0
Peso (gramos):	29.3
Codigo de Barras EAN 13:	7703283406165

Sub - Empaque

Largo (mm):	163.0
Alto (mm):	83.0
Ancho (mm):	67.0
Peso (gramos):	322.5

Corrugado

Largo (mm):	350.0
Alto (mm):	225.0
Ancho (mm):	195.0
Peso (gramos):	4220.0
Codigo de Barras EAN 14:	17703283406162

Otros:

Codigo Pfizer: F000033759



INFORMACIÓN TÉCNICA
VI T67 088

1. **NOMBRE DEL PRODUCTO: MEROPENEM 0,5g**
2. **PRINCIPIO ACTIVO: MEROPENEM**
3. **ACCIÓN FARMACOLÓGICA:** ANTIBIÓTICO DE AMPLIO ESPECTRO
4. **FORMA FARMACÉUTICA:** Polvo para reconstituir a solución inyectable
5. **USO:** Suministrado vía intravenosa en humanos.
6. **COMPOSICIÓN:**

   Cada vial para reconstituir a 20mL contiene:

Meropenem	0,5 g
Excipientes	c.s.p 100%

7. **CARACTERISTICAS FÍSICO-QUÍMICAS:**

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES
Apariencia	Polvo fino libre de partículas extrañas
Color	Blanco a amarillo pálido
pH (solucion al 1%)	7,30 – 8,30
Esterilidad	Ausencia
Endotóxinas bacterianas	0,125 UE/mg
Valoración de Meropenem	0,5 g/ vial (90% - 120%)

8. **METODO ANALITICO:** Valoración de Meropenem por HPLC.

9. **INDICACIONES:** El meropenem es utilizado en el tratamiento de las infecciones por gérmenes sensibles, como las infecciones intraabdominales, la meningitis las infecciones respiratorias (incluidos los pacientes con fibrosis quística), las septemias, las infecciones de la piel, las infecciones de las vías urinarias y las infecciones de pacientes inmunodeprimidos. Para más detalles sobre estas infecciones y su tratamiento.

10. **DOSIFICACIÓN:** En forma de bolo IV: Reconstituir con agua para inyección, 20 mL para que quede 25 mg/mL y administrar IV en aproximadamente 5 minutos.
    INFUSIÓN IV: Reconstituir en 50-250mL de una solución de Cloruro de Sodio 0,9%. Dextrosa 5% (Cloruro de Sodio 0,9%+ Dextrosa 5%) u otra solución para infusión compatible. Administrar en 15-30 minutos.
    Según prescripción médica. Uso por especialista.

11. **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:**
    Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a otro carbapenem y betalactámicos. Pacientes con daño hepático, insuficiencia renal.

12. PRESENTACIONES: Caja de 10 viales x 1,0g

13. LICENCIA DE VENTA: Registro INVIMA 2020M-0019663

14. FECHA DE REVISIÓN DE TEXTO: 2020-04-16

FICHA TECNICA DE PRODUCTO

MERONEM 500 mg - Caja por 10 frascos ámpulas de 20 mL por 500 mg de polvo

INFORMACIÓN GENERAL

Número de Registro:	INVIMA 2019M-006499-R2	**Concentración:**	500 mg
Activo:	Meropenem trihidrato	**Condiciones Venta:**	Venta bajo fórmula médica
Fecha Vencimiento RS:	4/10/2024	**Clasificacion:**	Farmaceutico
Composición:	N.A.		
Importador:	Pfizer S.A.S. - Bogotá, Colombia		
Titular:	Pfizer S.A.S.		
Fabricante:	ACS Dobfar SPA - Tribiano, Italia		
Acondicionador:	Operaciones Nacionales de Mercadeo Ltda. / Open Market Ltda. - Bogotá, Colombia		
Forma Farmaceutica:	Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable	**Via de Administración:**	Intravenosa
Material Envase:	Frasco ámpula de vidrio	**Vida Util:**	48 meses
		Codigo ATC:	J01DH02
Código CUM:	000201200 - 01		
Condiciones Almacenamiento:	Almacenar a temperatura inferior a 30°C, en su empaque y envase original. Proteger de la luz directa. No congelar.		

FICHA TECNICA DE PRODUCTO

Caja por 10 frascos ámpulas de 20 mL por 500 mg de polvo

DETALLES DE LA PRESENTACIÓN:

Empaque Unitario

Largo (mm):	28.0
Alto (mm):	67.0
Ancho (mm):	28.0
Peso (gramos):	21.3
Codigo de Barras EAN 13:	7703283406158

Sub - Empaque

Largo (mm):	144.0
Alto (mm):	70.0
Ancho (mm):	60.0
Peso (gramos):	242.1

Corrugado

Largo (mm):	365.0
Alto (mm):	200.0
Ancho (mm):	162.0
Peso (gramos):	3117.0
Codigo de Barras EAN 14:	97703283406656

Codigo Pfizer: F000033758



Otros: Frasco de vidrio tipo I transparente con tapón de goma halobutílica siliconizada, de color gris, con aluminio y tapa desprendible.

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios	FICHA DE PRODUCTO	Estándar Lab Ecar
		DPFP – 01018
	METRONIDAZOL	Versión: 01
Fecha de Edición: 2003-02-19	Fecha Última Revisión: 2022-05-12	Sustituye a: LEFP – 01018 Versión 03

Nombre Genérico:	Metronidazol	**Condiciones de Almacenamiento:**			
Nombre Comercial:	Metronidazol	Almacenar a temperaturas menores a 30 °C, en el envase y empaque originales			
Clase Terapéutica:	Amebicida, Tricomonicida, Giardicida				
Forma farmacéutica	**Concentración**	**Vía de Administración**	**Vida útil (Fecha Vencimiento Máxima)**	**Registro Sanitario**	**CÓDIGO ATC**
Tableta	Cada tableta contiene: Metronidazol 500 mg	Oral	2 años	INVIMA 2021M-007158-R3	P01AB01
Suspensión	Cada 5 mL contiene: Metronidazol 125 mg		3 años	INVIMA 2009 M-008929 R2	
Suspensión	Cada 5 mL contiene: Metronidazol 250 mg		2 años	INVIMA 2022M-0020590	

PRESENTACIÓN COMERCIAL	CÓDIGO CUM	CÓDIGO IUM	CÓDIGO PT	Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)		Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)		Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)		Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)	
Tabletas x 500 mg	23439-2	N.A	PT01518A	Blister x 10 tabletas	7702184110188	Caja x 100 tabletas	7702184010181	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 108 cajas	17702184310182
Suspensión 125 mg / 5 mL	27222-5	N.A	PT02314R	Envase de PET x 120 mL	7702184020142	N.A.	N.A.	Bandeja x 6 envases	47702184020140	Caja Corrugada x 108 envases (18 Bandejas)	17702184220149
Suspensión 250 mg / 5 mL	20160314-1	1M103594 1001100	PT03361R	Envase de PET x 120 mL	7702184020616	N.A.	N.A.	Bandeja x 6 envases	17702184020613	Caja Corrugada x 108 envases (18 Bandejas)	27702184220610

Elaborado: Daniel Oquendo Muñoz	Revisado: Maribel Ruiz Gómez	Aprobado: Colin Mendoza Colorado Romero
Cargo: Analista Documental	Cargo: Coordinadora de Innovación y Desarrollo	Cargo: Gerente de Innovación y Desarrollo
Fecha: 2022/05/12	Fecha: 2022/05/13	Fecha: 2022-05-13

COPIA NO CONTROLADA

	FICHA DE PRODUCTO	Estándar Lab Ecar
ecar		DPFP – 01018
	METRONIDAZOL	Versión: 01

PRESENTACIÓN INSTITUCIONAL	CÓDIGO CUM	CÓDIGO IUM	CÓDIGO PT	Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)		Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)		Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)		Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)	
Tabletas x 500 mg	23439-4	N.A.	PT011348	Blister x 10 tabletas	7702184110188	Caja x 500 tabletas	7702184011348	N.A.	N.A.	Caja corrugada x 24 cajas	07702184011342
Suspensión	27222-6	N.A.	PT020141	Envase de PET x 120 mL	7702184020142	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 120	07702184020143
Suspensión	20193014-1	1M1028841 001193	PT020611	Envase de PET x 120 mL	7702184020616	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 120 envases	07702184020617

Producto	Empaque					Subempaque					Embalaje				
	Dimensiones (mm)			Peso Neto (g)	Peso Bruto (g)	Dimensiones (mm)			Peso Neto (g)	Peso Bruto (g)	Dimensiones (mm)			Peso Neto (kg)	Peso Bruto (kg)
	Alto	Ancho	Profundo			Alto	Ancho	Profundo			Alto	Ancho	Profundo		
Metronidazol x 500 mg x 100 tab.	86	100	43	63	69	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	224	331	494	6.8	10
Metronidazol x 500 mg x 500 tab.	89	160	84	316	396	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	350	295	461	7.5	9.9
Metronidazol susp. 125 mg / 5 mL x 120 mL env. Comercial	109	53	53	132	152	109	156	106	792	914	224	331	494	14.3	17
Metronidazol susp. 125 mg / 5 m x 120 mL env. Institucional	109	53	53	132	152	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	224	331	494	15.9	18.5
Metronidazol susp. 250 mg / 5 mL x 120 mL env. Comercial	109	53	53	134	158.5	109	156	106	804	935	224	331	494	14.5	17.5
Metronidazol susp. 250 mg / 5 m x 120 mL env. Institucional	109	53	53	134	158.5	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	224	331	494	16.1	19.5

*Los datos de peso son datos aproximados

*"La información contenida en esta ficha de producto pertenece a Laboratorios Ecar S.A. la cual va dirigida a los clientes.
Cualquier copia de este documento sin su respectivo sello es una Copia No Controlada."*

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios	FICHA DE PRODUCTO	Estándar Lab Ecar
		DPFP – 01018
	METRONIDAZOL	Versión: 01

Cambios al estándar anterior		
Código y versión anterior	**Cambios**	**Fecha del cambio**
LEFP – 01017 J	Se cambia el embalaje, dimensiones y pesos de la presentación institucional de 132 a 120 frasco porque se estaban dañando las etiquetas en el embalaje	2019-10-18
LEFP – 01017 Versión 01	Se actualiza formato de ficha de producto, se elimina presentación x 250 tabletas para el Metronidazol tab x 500 mg Se elimina producto Metronidazol tab x 250 mg porque sale de portafolio. Se cambio el código del formato porque el anterior hace parte de una concentración que quedo obsoleta.	2021-01-26
LEFP – 01018 Versión: 01	Se actualiza el registro sanitario para la presentación en tabletas 500 mg por renovación de registro.	2021-06-23
LEFP – 01018 Versión: 02	Se cambia la cantidad por corrugado para la referencia Metronidazol 500 mg x 500 Tab; pasa de tener 20 cajas a 24 cajas por corrugado.	2021-07-22
LEFP – 01018 Versión: 03	Se cambia codificación de LEFP a DPFP por solicitud de Gestión Integral. Se incluye información de nuevo producto Metronidazol susp 250 mg / 5 mL Se ajustan de todos los productos los códigos IUM como aparece en la página del INVIMA Se corrige la fecha de vencimiento del Metronidazol susp 125 mg / 5 mL, pasando de 2 a 3 años	2022-05-12

FICHA TÉCNICA CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS

Nombre del Producto :	METRONIDAZOL OVUL CAJAx200 BLISTx10 UND	
Molécula y concentración :	METRONIDAZOL 500 mg	
Forma Farmaceutica :	CBG-ÓVULOS	
Presentación :	CAJA X 20 BLIST X 10 UND	
Código Interno Procaps :	300000929	
Fabricante :	PROCAPS S.A.	
Modalidad Registro Sanitario :	FABRICAR Y VENDER	
Código CUM :	1983837-5	
No. Registro INVIMA :	INVIMA 2022M-003380-R3	**Vence :** 26-04-2027
Vida útil del producto:	2 años	
EAN 13 :	7703153004361	**EAN 14 :** N.A
Código Arancelario :	3004902900	

ENVASE	**Tipo :**	BLISTER
	Material :	BLISTER ALUMINIO/PVC
	Cantidad Contenida por Unidad Mínima de Despacho :	1 BLISTER X 10 UND

EMPAQUE	**Tipo :**	CAJA PLEGADIZA
	Material :	CARTON
	Cantidad Contenida :	CAJA X 20 BLIST X 10 UND
	Dimensiones del empaque :	LARGO: 250 +- 1 mm; ANCHO: 90 +- 1 mm; ALTO: 71 +- 1 mm

PESO	**Plegadiza vacia :**	30,850 G
	Peso neto :	398,349 G
	Peso Bruto :	453,937 G

UNIDAD DE SUB-EMPAQUE CORRUGADA	**Unidades por Corrugada :**	12 UND
	Dimensiones de la Corrugada :	LARGO: 450 +- 3 mm; ANCHO: 358 +- 3 mm; ALTO: 156 +- 3 mm

El producto tiene IVA ?	
Condiciones especiales de Almacenamiento :	ALMACENAR A TEMPERATURA NOMAYOR A 30°C EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL.
Requiere Cadena de Frío ?	NO
Codigo ATC :	G01AF01
Sistema Orgánico :	SISTEMA GENITOURINARIO Y HORMONAS SEXUALES
Grupo Farmacológico :	ANTIINFECCIOSOS Y ANTISEPTICOS GINECOLOGICOS
Subgrupo Farmacológico :	ANTIINFECCIOSOS Y ANTISEPTICOS
Subgrupo Químico :	DERIVADOS IMIDAZOLICOS
Via de administración :	VAGINAL

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL.

FICHA TÉCNICA CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS

Indicaciones :	ALTERNATIVA A LA VIA ORAL EN EL TRATAMIENTO DE VAGINITIS POR TRICOMONAS.
Contraindicaciones y advertencias :	ANTECEDENTES DE DISCRASIA SANGUÍNEA, DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, HIPERSENSIBILIDAD AL METRONIDAZOL, PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO. EL METRONIDAZOL PRODUCE CÁNCER EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN..

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL.

Resumen de características del producto (SmPC)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nombre: Metronidazol Inyección USP (0,5% p/v) - Tenaflox
Potencia: 0,5% w/v

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sr. No.	Nombre del ingrediente	Especificaciones	Cant. en mg/100 ml	Usado como
1.	Metronidazol	USP	500,0	Principio activo
2.	Cloruro de sodio	BP	790,0	Agente tonificante
3.	Ácido cítrico monohidratado	BP	22,9	Agente tampón
4.	Hidrógeno fosfato disódico anhidro	BP	47,6	Agente tampón
5.	Agua para inyección	BP	c.s. a 100ml	Vehículo

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para infusión intravenosa

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicación terapéutica

Metronidazol Inyección USP (0,5% p/v) es una formulación isotónica compuesta de Metronidazol inyectable de grado superior para administración intravenosa en infecciones susceptibles potencialmente mortales.
Está especialmente indicado para pacientes que no pueden retener la medicación oral y para pacientes en los que las concentraciones séricas deseadas deben alcanzarse de forma rápida y fiable.
Metronidazol Inyección USP (0,5% p/v) está indicado por tanto para
1. Tratamiento de infecciones causadas por *Bacteroides fragilis* y otras especies de Bacteroides como *Fusobacteria*, *Eubacteria* y *Anaerobic cocci* como

a. Infecciones intraabdominales: apendicitis, colecistitis, peritonitis, absceso hepático e infección de la herida postoperatoria.
b. Infecciones ginecológicas y obstétricas: sepsis puerperal, celulitis pélvica, peritonitis pélvica.
c. Infecciones respiratorias: neumonía necrotizante, empiema, absceso pulmonar.

d. Infecciones del sistema nervioso central: meningitis, absceso cerebral.
e. Infecciones varias: septicemia, gangrena gaseosa, osteomielitis.

2. Prevención de infecciones postoperatorias debidas a bacterias anaerobias.
3. Tratamiento de abscesos amebianos del hígado y en casos moribundos o tóxicos de fulminación intestinal.

4.2 Posología y forma de administración

Adultos y niños mayores de 12 años:
500 mg (100 ml) en infusión durante 20 minutos a una velocidad de 5 ml/minuto, repetidos cada 8 horas.

Niños menores de 12 años:
Dependiendo de la evaluación clínica y bacteriológica, el médico puede decidir la duración del tratamiento. Dependiendo del peso del niño, el volumen de líquido a infundir debe determinarse sobre la base de 7,5 mg/kg. La velocidad de infusión, así como la frecuencia, son las mismas que en los adultos: 20 minutos a una velocidad de 5 ml/min repetidos cada 8 horas. La medicación oral debe sustituirse en cuanto sea factible (200 - 400 mg tres veces al día).

Método de administración: La administración se realiza por vía intravenosa.

4.3 Contraindicaciones

- Tiene alergias (hipersensibilidad) al Metronidazol, a los nitroimidazoles (por ejemplo, tinidazol) o a cualquiera de los demás componentes de su medicamento (incluidos en la sección 6: Información adicional).
- Los síntomas de una reacción alérgica son: erupción cutánea, problemas para tragar o respirar, hinchazón de los labios, la cara, la garganta o la lengua.
- No tome Metronidazol Inyección USP (0,5% p/v) si le ocurre alguna de las situaciones anteriores.
- Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de recibir el medicamento.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

Se ha demostrado que el Metronidazol es cancerígeno en ratones y ratas. Por tanto, debe evitarse su uso innecesario.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

1. Se ha notificado una interacción clínicamente significativa entre el Metronidazol y la Warfarina. Se ha observado que el Metronidazol aumenta el tiempo de protrombina. Es preferible suspender los anticoagulantes orales 24 horas antes de la administración de Metronidazol Inyección USP (0,5% p/v).
2. Se ha informado que la administración simultánea de Metronidazol y disulfiram causa psicosis aguda y estado confusional.
3. Es aconsejable evitar mezclar infusiones I.V. de diferentes fármacos siguiendo esta regla: Metronidazol Inyección USP (0,5% p/v) no debe mezclarse con ningún otro medicamento.

4.6 Embarazo y lactancia

Dado que el Metronidazol se excreta en concentraciones relativamente altas en la leche materna, debe evitarse su uso en madres lactantes. Debe evitarse, si es posible, durante el primer trimestre del embarazo, ya que no se conocen con certeza sus efectos sobre el desarrollo fetal. Al tratarse de un derivado nitroimidazólico, se ha notificado leucopenia moderada en algunos pacientes. Es aconsejable realizar un recuento diferencial total de leucocitos antes, durante y después del tratamiento en pacientes que requieran una terapia prolongada con Metronidazol.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Mientras esté tomando Metronidazol Inyección USP (0,5% p/v) puede sentirse somnoliento, mareado, confuso, ver u oír cosas que no existen (alucinaciones), tener ataques (convulsiones) o problemas temporales de la vista (como visión borrosa o doble). Si esto ocurre, no conduzca ni utilice maquinaria o herramientas.

4.8 Efectos indeseables

Raramente se han notificado efectos secundarios en pacientes tratados con Metronidazol intravenoso. Se necesitan más estudios para determinar la frecuencia y la naturaleza de los efectos adversos que probablemente se produzcan con dosis más altas y mayor duración del tratamiento con Metronidazol, a veces necesario para el tratamiento de infecciones anaerobias graves. Los efectos adversos más frecuentes con las dosis de Metronidazol utilizadas para tratar la tricomoniasis y la amebiasis incluyen anorexia, náuseas, dolor abdominal, vómitos, vértigo, cansancio y coloración oscura de la orina. Otros efectos secundarios notificados con menor frecuencia han sido ataxia, cefalea, neutropenia transitoria y reversible, sabor metálico, ardor vaginal y uretral, irritación gástrica, diarrea y lengua peluda. También se ha producido neuropatía periférica en un paciente tratado con Metronidazol I.V. por infección anaerobia. Se han notificado crisis epileptiformes transitorias en algunos pacientes sometidos a tratamiento intensivo con altas dosis de Metronidazol para radiosensibilización.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Los signos y síntomas de una sobredosis pueden incluir: náuseas, vómitos y efectos neurotóxicos, incluyendo ataxia, confusión, desorientación, convulsiones y neuropatía periférica.

Tratamiento de la sobredosificación

Se recomienda un tratamiento sintomático. No existe un antídoto específico para la sobredosis de Metronidazol. Interrumpir la administración de Metronidazol en caso de sobredosis. La hemodiálisis elimina cantidades significativas de Metronidazol y sus metabolitos de la circulación sistémica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El metronidazol es un nitroimidazol con acción antiprotozoaria y antibacteriana. Es muy

eficaz contra Trichomonas vaginalis, Entamoeba histolytica y Giardia lamblia. Tiene acción bactericida contra bacterias anaerobias patógenas, en particular Bacteroides spp. y Fusobacterium spp.
Las bacterias inhibidas por concentraciones de Metronidazol tan bajas como 3,1 mcg/ml y eliminadas por concentraciones de 6,3 mcg/ml incluyen B. fragilis, B. melaninogenious, Campylobacter fetus, C. perfringens, Eubacterium, Peptococcus, Fusobacterium, Peptostreptococcus y Vellonela spp.
En presencia de flora mixta (tanto aerobios como anaerobios), el metronidazol actúa de forma sinérgica con antibióticos eficaces contra patógenos aerobios comunes. El Metronidazol solo no tiene actividad directa contra aerobios y anaerobios facultativos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras una infusión intravenosa (durante 20 minutos) de 500 mg de Metronidazol, en pacientes con infecciones anaerobias las concentraciones séricas alcanzadas fueron de 35,2 mcg/ml a la hora, 33,9 mcg/ml a las 4 horas y 25,7 mcg/ml a las 8 horas.
La vida media tras una dosis intravenosa única es de 6-7 horas. El metronidazol sólo se une ligeramente a las proteínas plasmáticas. Penetra fácilmente en los tejidos y tiene un gran volumen aparente de distribución equivalente a una distribución sobre el 70 - 95% del peso corporal. Alcanza concentraciones bactericidas en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales, incluidos el cerebro, el LCR, las cavidades abscesales, la saliva, la bilis, las secreciones vaginales, el líquido amniótico y la leche materna.

Metabolismo:
En el hombre, el Metronidazol se elimina en gran medida por el metabolismo resultante de la oxidación de la cadena lateral, la hidroxilación o la conjugación del compuesto original. El principal producto metabólico es el 1 - (2-hidroxietil) - 2 - hidroximetil - 5 - nitroimidazol que, junto con su glucurónido, representa entre el 40% y el 50% del material urinario recuperado. Los metabolitos ácido y alcohólico del Metronidazol son 50% y 30% tan activos respectivamente como el Metronidazol.

Eliminación:
Durante un período de 24 horas, la recuperación urinaria de los nitroderivados totales representa entre el 35% y el 65%. El aclaramiento renal es de 10,2 ml por min/1,75 m2. Tras la administración intravenosa de una dosis baja, el 63% de la dosis total se excreta en la orina y el 6,2% en las heces durante un periodo de 3 días. En pacientes con un tracto biliar normal, la concentración de Metronidazol en la bilis de la vesícula biliar tras una dosis intravenosa de 500 mg es significativamente mayor que en el suero.

Influencia de la enfermedad en la cinética:
Se ha demostrado acumulación de Metronidazol en suero tras dosis continuadas en un paciente con función renal alterada. Por lo tanto, la frecuencia de dosificación puede reducirse en pacientes con insuficiencia renal grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha demostrado que el metronidazol no es mutagénico en células de mamíferos in vitro e in vivo. El metronidazol y un metabolito han demostrado ser mutagénicos en algunos ensayos con células de no mamíferos.

Aunque se ha demostrado que el Metronidazol es cancerígeno en ciertas especies de ratones, no lo fue ni en ratas ni en cobayas. No existen sospechas de carcinogenicidad en el hombre.

El Metronidazol peroral diario a 5 veces la dosis máxima diaria humana durante más de 4 semanas causó toxicidad testicular e infertilidad en ratas macho. La fertilidad se restableció en la mayoría de los sujetos a las 8 semanas del cese del tratamiento, mientras que los pesos testicular y epididimario y los recuentos de espermatozoides habían mejorado, pero seguían observándose.
El Metronidazol peroral diario a aproximadamente 6 veces la dosis máxima diaria humana durante 2 semanas causó toxicidad testicular en ratones macho. La mayoría de los índices de toxicidad testicular se restablecieron a los 2 meses del cese del tratamiento, mientras que los pesos testicular y epididimario más bajos habían mejorado pero seguían observándose.

Estos estudios demuestran que los efectos adversos del Metronidazol sobre el sistema reproductor masculino son total o parcialmente reversibles tras la suspensión del tratamiento.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes
Hidrógeno fosfato disódico anhidro
Ácido cítrico monohidratado
Cloruro de sodio
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades
No utilice equipos que contengan aluminio (por ejemplo, agujas, cánulas) que puedan entrar en contacto con la solución del medicamento, ya que pueden formarse precipitados.

El Metronidazol es incompatible con (incluye pero no se limita a):
- Aztreonam
- Nafato de cefamandol
- Cefoxitina
- Penicilina G

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en 6.6.

6.3 Vida útil
36 meses a partir de la fecha de fabricación

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento
Conservar a temperatura inferior a 30°C, protegido de la luz. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del contenedor
Metronidazol Inyección USP (0,5% p/v) se presenta en frascos de plástico de 100 ml.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

No utilice el producto si observa que el envase está dañado o no tiene buen aspecto.

Los medicamentos no deben eliminarse a través de las aguas residuales o los residuos domésticos. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas contribuirán a proteger el medio ambiente.

Deseche la parte no utilizada.

7. SOLICITANTE/PROVEEDOR

Otsuka Pharmaceutical India Private Limited
Survey No.199 to 201 & 208 to 210,
Village – Vasana – Chacharwadi,
Tal- Sanand,
Dist: Ahmedabad – 382 213, India.

8. Número(s) de autorización de comercialización

No aplicable

9. Fecha de la primera inscripción/renovación de la inscripción

No aplicable

10. Fecha de revisión del texto

No Aplicable

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios	FICHA DE PRODUCTO	Estándar Lab Ecar
		DPFP – 01018
	METRONIDAZOL	Versión: 01
Fecha de Edición: 2003-02-19	Fecha Última Revisión: 2022-05-12	Sustituye a: LEFP – 01018 Versión 03

Nombre Genérico:	Metronidazol	**Condiciones de Almacenamiento:**			
Nombre Comercial:	Metronidazol	Almacenar a temperaturas menores a 30 °C, en el envase y empaque originales			
Clase Terapéutica:	Amebicida, Tricomonicida, Giardicida				
Forma farmacéutica	**Concentración**	**Vía de Administración**	**Vida útil (Fecha Vencimiento Máxima)**	**Registro Sanitario**	**CÓDIGO ATC**
Tableta	Cada tableta contiene: Metronidazol 500 mg	Oral	2 años	INVIMA 2021M-007158-R3	P01AB01
Suspensión	Cada 5 mL contiene: Metronidazol 125 mg		3 años	INVIMA 2009 M-008929 R2	
Suspensión	Cada 5 mL contiene: Metronidazol 250 mg		2 años	INVIMA 2022M-0020590	

PRESENTACIÓN COMERCIAL	CÓDIGO CUM	CÓDIGO IUM	CÓDIGO PT	Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)		Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)		Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)		Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)	
Tabletas x 500 mg	23439-2	N.A	PT01518A	Blister x 10 tabletas	7702184110188	Caja x 100 tabletas	7702184010181	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 108 cajas	17702184310182
Suspensión 125 mg / 5 mL	27222-5	N.A	PT02314R	Envase de PET x 120 mL	7702184020142	N.A.	N.A.	Bandeja x 6 envases	47702184020140	Caja Corrugada x 108 envases (18 Bandejas)	17702184220149
Suspensión 250 mg / 5 mL	20160314-1	1M103594 1001100	PT03361R	Envase de PET x 120 mL	7702184020616	N.A.	N.A.	Bandeja x 6 envases	17702184020613	Caja Corrugada x 108 envases (18 Bandejas)	27702184220610

Elaborado: Daniel Oquendo Muñoz	Revisado: Maribel Ruiz Gómez	Aprobado: Colin Mendoza Colorado Romero
Cargo: Analista Documental	Cargo: Coordinadora de Innovación y Desarrollo	Cargo: Gerente de Innovación y Desarrollo
Fecha: 2022/05/12	Fecha: 2022/05/13	Fecha: 2022-05-13

COPIA NO CONTROLADA

	FICHA DE PRODUCTO	Estándar Lab Ecar
ecar		DPFP – 01018
	METRONIDAZOL	Versión: 01

PRESENTACIÓN INSTITUCIONAL	CÓDIGO CUM	CÓDIGO IUM	CÓDIGO PT	Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)		Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)		Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)		Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)	
Tabletas x 500 mg	23439-4	N.A.	PT011348	Blister x 10 tabletas	7702184110188	Caja x 500 tabletas	7702184011348	N.A.	N.A.	Caja corrugada x 24 cajas	07702184011342
Suspensión	27222-6	N.A.	PT020141	Envase de PET x 120 mL	7702184020142	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 120	07702184020143
Suspensión	20193014-1	1M1028841 001193	PT020611	Envase de PET x 120 mL	7702184020616	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 120 envases	07702184020617

Producto	Empaque					Subempaque					Embalaje				
	Dimensiones (mm)			Peso Neto (g)	Peso Bruto (g)	Dimensiones (mm)			Peso Neto (g)	Peso Bruto (g)	Dimensiones (mm)			Peso Neto (kg)	Peso Bruto (kg)
	Alto	Ancho	Profundo			Alto	Ancho	Profundo			Alto	Ancho	Profundo		
Metronidazol x 500 mg x 100 tab.	86	100	43	63	69	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	224	331	494	6.8	10
Metronidazol x 500 mg x 500 tab.	89	160	84	316	396	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	350	295	461	7.5	9.9
Metronidazol susp. 125 mg / 5 mL x 120 mL env. Comercial	109	53	53	132	152	109	156	106	792	914	224	331	494	14.3	17
Metronidazol susp. 125 mg / 5 m x 120 mL env. Institucional	109	53	53	132	152	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	224	331	494	15.9	18.5
Metronidazol susp. 250 mg / 5 mL x 120 mL env. Comercial	109	53	53	134	158.5	109	156	106	804	935	224	331	494	14.5	17.5
Metronidazol susp. 250 mg / 5 m x 120 mL env. Institucional	109	53	53	134	158.5	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	224	331	494	16.1	19.5

*Los datos de peso son datos aproximados

*"La información contenida en esta ficha de producto pertenece a Laboratorios Ecar S.A. la cual va dirigida a los clientes.
Cualquier copia de este documento sin su respectivo sello es una Copia No Controlada."*

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios	FICHA DE PRODUCTO	Estándar Lab Ecar
		DPFP – 01018
	METRONIDAZOL	Versión: 01

Cambios al estándar anterior		
Código y versión anterior	**Cambios**	**Fecha del cambio**
LEFP – 01017 J	Se cambia el embalaje, dimensiones y pesos de la presentación institucional de 132 a 120 frasco porque se estaban dañando las etiquetas en el embalaje	2019-10-18
LEFP – 01017 Versión 01	Se actualiza formato de ficha de producto, se elimina presentación x 250 tabletas para el Metronidazol tab x 500 mg Se elimina producto Metronidazol tab x 250 mg porque sale de portafolio. Se cambio el código del formato porque el anterior hace parte de una concentración que quedo obsoleta.	2021-01-26
LEFP – 01018 Versión: 01	Se actualiza el registro sanitario para la presentación en tabletas 500 mg por renovación de registro.	2021-06-23
LEFP – 01018 Versión: 02	Se cambia la cantidad por corrugado para la referencia Metronidazol 500 mg x 500 Tab; pasa de tener 20 cajas a 24 cajas por corrugado.	2021-07-22
LEFP – 01018 Versión: 03	Se cambia codificación de LEFP a DPFP por solicitud de Gestión Integral. Se incluye información de nuevo producto Metronidazol susp 250 mg / 5 mL Se ajustan de todos los productos los códigos IUM como aparece en la página del INVIMA Se corrige la fecha de vencimiento del Metronidazol susp 125 mg / 5 mL, pasando de 2 a 3 años	2022-05-12

AL PHAMYCINA®

1. INFORMACIÓN GENERAL

Nombre del Producto	Al Phamycina®
Imagen del Producto	
Nombre Genérico	Mitomicina C
Concentración	20 mg
Forma Farmacéutica	Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable
No. Registro Sanitario	INVIMA 2015M- 0003121-R1
Vigencia del Registro Sanitario	27-03-2020
Modalidad del Registro	Importar y vender
Vida Útil	24 meses
Código de Barras	7709027125033
Código ATC	L01DC03
Código CUM	019940720-01 Frasco ampolla ámbar de vidrio tipo I, con tapón de goma butilo y precinto de aluminio en cajas por 1 frasco ampolla. 019940720-02 Frasco ampolla ámbar de vidrio tipo I, con tapón de goma butilo y precinto de aluminio en cajas por 2 frasco ampolla. 019940720-03 Frasco ampolla ámbar de vidrio tipo I, con tapón de goma butilo y precinto de aluminio en cajas por 5 frasco ampolla. 019940720-04 Frasco ampolla ámbar de vidrio tipo I, con tapón de goma butilo y precinto de aluminio en cajas por 10 frasco ampolla.

Material exclusivo para uso médico

Código IUM	N/A
Vía de Administración	Intravenosa
Grupo Farmacológico	Agentes antineoplásicos
Presentación Comercial	Frasco ampolla ámbar de vidrio tipo I, con tapón de goma butilo y precinto de aluminio en cajas por 1 frasco ampolla. Frasco ampolla ámbar de vidrio tipo I, con tapón de goma butilo y precinto de aluminio en cajas por 2 frasco ampolla. Frasco ampolla ámbar de vidrio tipo I, con tapón de goma butilo y precinto de aluminio en cajas por 5 frasco ampolla. Frasco ampolla ámbar de vidrio tipo I, con tapón de goma butilo y precinto de aluminio en cajas por 10 frasco ampolla.
Fabricante	Laboratorios IMA S.A.I.C
Titular	Tuteur S.A C.I.F.I.A
Importador	Al pharma S.A.S
País de Origen	Argentina
Condición de Venta	Con fórmula médica
Medicamento Esencial	Si
PBS (Plan de Beneficios de Salud)	Si
Precio Regulado	No

2. COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

Cada frasco vial contiene Mitomicina C 20 mg.

3. INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

Características Farmacológicas

Farmacodinamia
Mitomicina es un antibiótico antitumoral que se activa en los tejidos, comportándose como un agente alquilante que desorganiza el ácido desoxirribonucleico (ADN) en las células cancerosas, por medio de la formación de complejos con el ADN y también actúa inhibiendo la división celular de las células cancerosas interfiriendo en la biosíntesis del ADN.

Farmacocinética
In vivo, Mitomicina se elimina rápidamente del plasma después de la administración intravenosa. El tiempo que se requiere para reducir en un 50% la concentración sérica después de una inyección en bolus de 30 mg es de 17 minutos. Después de

Material exclusivo para uso médico

una inyección intravenosa de 30 mg, 20 mg o 10 mg, las concentraciones plasmáticas máximas fueron, respectivamente, de 2,4 microgramos/ml, 1,7 microgramos/ml y 0,52 microgramos/ml. El aclaramiento se efectúa, principalmente, por metabolización hepática, si bien pueden también participar otros tejidos. La tasa de aclaramiento es inversamente proporcional a la concentración plasmática máxima debido, según se cree, a la saturación de las vías de degradación.
Aproximadamente, el 10% de la dosis de Mitomicina se excreta inalterada en la orina. Puesto que las vías metabólicas se saturan a dosis relativamente bajas, el porcentaje de la dosis excretada en orina se incrementa al aumentar la dosis. En niños, la excreción de Mitomicina administrado intravenosamente, es similar a la del adulto.

4. INDICACIONES

Tratamiento paliativo de adenocarcinoma gástrico, pancreático, colorrectal, carcinoma de célula hepática.

5. CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Hipersensibilidad al medicamento, trombocitopenia, trastornos de la coagulación o aumento de hemorragia de cualquier etiología. Se debe emplear con sumo cuidado en pacientes con insuficiencia renal significativa, debe administrarse preferentemente en pacientes hospitalizados. Durante el tratamiento y por lo menos durante las siete semanas siguientes se debe hacer controles hemáticos.

6. POSOLOGÍA Y MODO DE USO

Uso parenteral
Administración intravenosa
La administración intravenosa debe llevarse a cabo lo más lentamente posible y teniendo mucho cuidado para evitar la extravasación.
La dosis usual es de 5 a 10 mg/m^2 en intervalos de 1 a 6 semanas, dependiendo del esquema terapéutico utilizado.

Reducción de las dosis
Se ha descrito mielosupresión acumulativa. Se recomienda evaluar la toxicidad y realizar hemograma de control antes de cada ciclo y reducir la dosis si el paciente ha experimentado algún efecto tóxico moderadosevero.

Tratamiento de tumores superficiales de la vejiga urinaria
En el tratamiento de tumores superficiales de vejiga urinaria la dosis usual es de 10 a 40 mg (0,15-0,6 mg/kg), disueltos en 20-40 ml de agua para inyección, e instilada en la vejiga urinaria a través de un catéter uretral, una o tres veces a la semana, hasta un total de 20 dosis. La dosis debe ser retenida por el paciente durante, al menos, 1 hora. En este periodo de una hora, el paciente debe girarse cada 15 minutos para asegurar que el producto entra en contacto con todas las áreas del epitelio vesical.
Al vaciar la vejiga, deben adoptarse las oportunas precauciones a fin de evitar la contaminación local en la ingle o zonas genitales.
En la prevención de recidivas de tumores superficiales de vejiga la dosis usual es la equivalente a la potencia de 4 a 10 mg (0,06-0,15 mg/kg) instilada dentro de la vejiga urinaria a través de un catéter uretral una o tres veces por semana.

La dosis debe ajustarse a la edad y condiciones del paciente.
Pacientes con insuficiencia renal
Antes del tratamiento con Mitomycin-C debe evaluarse la función renal ya que este medicamento está contraindicado en Pacientes con insuficiencia renal.

Material exclusivo para uso médico

Pacientes con insuficiencia hepática
Mitomycin-C no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática debido a la ausencia de experiencia y datos sobre seguridad y eficacia en este grupo de pacientes.
Administración en niños
Mitomicina-C no está recomendado en niños debido a la ausencia de experiencia y datos sobre seguridad y eficacia en este grupo de pacientes.

7. INTERACCIONES

MITOMICINA-C se debe administrar con cuidado en pacientes que han recibido otro tratamiento antineoplásico. Se ha descrito la aparición de cardiotoxicidad en algún paciente que había recibido anteriormente un tratamiento con Doxorrubicina. En relación con la administración conjunta con alcaloides de la vinca (Vinblastina), se ha descrito la aparición de broncoespasmo. También se ha referido un incremento del riesgo de síndrome hemolítico-urémico en pacientes en los que se administró concomitantemente Fluoruracilo o Tamoxifeno.

Embarazo
Mitomycin está contraindicado durante el embarazo. Se han observado cambios teratológicos en los estudios con animales.
Se desconoce el efecto de mitomycin en la fertilidad. Se recomienda a las mujeres en edad fértil que estén recibiendo un tratamiento con mitomicina, la utilización de un método anticonceptivo adecuado.

Lactancia
Se desconoce si la mitomicina se distribuye a la leche materna. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves en lactantes, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con mitomicina

8. REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia estimada de las reacciones adversas se ha clasificado de la manera siguiente: Muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100, < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100); raras (≥ 1/10.000, < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000, incluyendo casos aislados). Los efectos adversos de mitomicina son, en general, frecuentes y moderadamente importantes. Las reacciones adversas son más frecuentes con dosis totales superiores a 50 mg/m^2. Las más características son:

Trastornos del sistema inmunológico
Frecuentes: fiebre, y prurito.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
Frecuentes: alopecia, prurito, necrosis y dolor en el punto de inyección.

Trastornos vasculares
Frecuente: tromboflebitis.

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: náuseas (10-25%) y vómitos (14%)
Frecuentes: anorexia, úlcera bucal.
Algunas veces se experimentan náuseas y vómitos inmediatamente después del tratamiento, pero generalmente son leves y de corta duración.

Material exclusivo para uso médico

Trastornos renales y urinarios
Frecuentes: incremento de los valores de creatinina sérica y/o incremento de los valores de nitrógeno ureico en sangre.
Se ha presentado, ocasionalmente, toxicidad renal grave después del tratamiento, por lo que la función renal debe monitorizarse antes de empezar el tratamiento y después de cada ciclo.

Trastornos del sistema nervioso
Frecuente: parestesia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Poco frecuentes o raros (<1%): hemoptisis, disnea, tos y pneumonia. Se ha registrado toxicidad pulmonar (disnea, tos no productiva y evidencia radiográfica de infiltraciones pulmonares) y fiebre.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Muy frecuentes: anemia aplásica (64%) a las 2-4 semanas del inicio: trombocitopenia (40%) y leucopenia (<4.000/mm3) (50%)
Poco frecuente o raro (<1%): anemia.
Puesto que la principal toxicidad de mitomicina es la mielosupresión y, como resultado de ello, trombocitopenia y leucopenia, los pacientes deben monitorizarse durante cada ciclo de tratamiento,

9. SOBREDOSIFICACIÓN

Después de una sobredosis accidental cabe esperar un incremento de los efectos secundarios más comunes, tales como fiebre, náuseas, vómitos y mielosupresión. En tal caso, deben tomarse las medidas adecuadas para cada situación.

10. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

Almacenar a temperatura no mayores a 30°C.

Estabilidad después de Reconstitución		
Concentración	**Volumen**	**Vehiculo/Diluente**
500 ug/mL	40 mL	Agua estéril para inyección
Estabilidad	**Temperatura**	**Protección de la Luz**
7 dias	Temperatura inferior a 30°C	Si
7 días	2- 8°C	Si

Estabilidad después de dilución		
Concentración	**Volumen**	**Vehiculo/Diluente**
20 ug/mL 40 ug/mL	1000 mL 500 mL	Cloruro de sodio 0,9 % Dextrosa 5 % Lactato de sodio
Estabilidad	**Temperatura**	**Protección de la Luz**
Cloruro de sodio 0,9 % : 12 horas Dextrosa 5 %: 3 horas Lactato de sodio: 24 horas	Temperatura inferior a 30°C	Si

Material exclusivo para uso médico

11. INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

Información no disponible.

Material exclusivo para uso médico

OFTAMOX® D SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL

Código Producto:	060709 FCO x 5 mL
	060747 MMED FCO x 5 mL

Datos Farmacéuticos	
Registro Sanitario	**Titular Registro Sanitario**
INVIMA 2022M-0012968-R2	Tecnoquímicas S.A.
Compuesto Activo	**Fabricante**
• Moxifloxacina Clorhidrato equivalente a Moxifloxacina Base • Dexametasona Sodio Fosfato equivalente a Dexametasona Fosfato	Tecnoquímicas S.A. Planta San Nicolas
Forma Farmacéutica	**Modalidad del Registro Sanitario**
Solución Estéril	Fabricar y vender

Especificaciones de Calidad según Métodos Generales USP y Método Interno GOT-682	
ENSAYO	**ESPECIFICACIÓN**
DESCRIPCIÓN	Líquido transparente color amarillo, libre de partículas extrañas.
VOLUMEN POR FRASCO	Mínimo 5 mL/FCO
GRAVEDAD ESPECÍFICA	0.9 – 1.1
pH 25°C (USP VIGENTE)	7.6 – 8.2
OSMOLALIDAD	250 mOsmol – 350 mOsmol
GOTAS POR mL	21 gotas/mL – 29 gotas/mL
ENSAYO Moxifloxacina	4.5 mg/mL – 5.5 mg/mL
ENSAYO Moxifloxacina	90% - 110%
ENSAYO Dexametasona Fosfato	0.9 mg/mL - 1.1 mg/mL
ENSAYO Dexametasona Fosfato	90% - 110%
Control Microbiológico Total:	
ESTERILIDAD (USP VIGENTE)	Estéril

Información General	
Material de Envase y Empaque	**Presentación Comercial**
Empaque Primario: Frasco y gotero en PEBD, tapa en PP Empaque Secundario: Caja plegadiza	Frascos por: 5 mL Muestra Médica Frascos por: 5 mL
Instrucciones de Uso	**Vía de administración**
Según prescripción médica.	Tópica ocular externa

Datos Clínicos	
Indicaciones	**Contraindicaciones y Advertencias**
Antimicrobiano, corticosteroide	Queratitis epitelial por herpes simple, vaccinia, varicela y muchas otras enfermedades virales de la córnea y de la conjuntiva. Infecciones oculares por microbacterias. Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula o a otros derivados quinolónicos. Glaucoma y/o enfermedades con adelgazamiento de la córnea y la esclera. Riesgo de exacerbación de la miastenia grave asociada a fluoroquinolonas.
Condiciones de Almacenamiento	**Precauciones**

Almacenar a temperatura inferior a 30°C. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evítese el congelamiento y manténgase en posición vertical. Venta bajo fórmula médica.	Para no contaminar el envase, no permita que la punta del gotero toque la superficie del ojo. No utilizar el producto una vez pasada la fecha de vencimiento o caducidad. Antes de emplear otras preparaciones Oftálmicas, espere 5 minutos después de la instilación de Oftamox D. Antes de utilizar el producto retirar los lentes de contacto.

INCOBRA

INFORMACIÓN TECNICA Y DE SEGURIDAD

OFTALMOTRIMOX SOLUCIÓN OFTALMICA

Fecha de revisión: 21/09/18 **Fecha de Emisión:** 21/09/18
Versión 00

Documento impreso no valido

SECCION 1. IDENTIFICACIÓN DEL PRODUCTO Y LA COMPAÑÍA

Nombre del producto: OFTALMOTRIMOX SOLUCIÓN OFTALMICA

Presentación Comercial: Frasco x 5 mL

Registro Sanitario: INVIMA 2016M-0017069, Venta con formula facultativa.

Vigencia del Registro Sanitario: 16/06/2021

Fecha de renovación: NA

CUM: 20087891

Titular del Registro Sanitario: LABORATORIOS INCOBRA S.A.

Número telefónico de emergencia: 3791010 Extensión 248 o en su debido caso llamar al supervisor de sistemas integrados HSEQ.

SECCION 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio (s) Activo (s)	Formula Química	No CAS
MOXIFLOXACINA CLORHIDRATO	$C_{21}H_{24}FN_3O_4 \bullet HCl$	186826-86-8

Cada mL de solución oftálmica estéril contiene moxifloxacina clorhidrato equivalente a moxifloxacina base 5,0 mg

COPIA AUTORIZADA
Aseguramiento de Calidad
LABORATORIOS INCOBRA S.A.

SECCION 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución Oftálmica

SECCION 4. DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas: Tratamiento de la conjuntivitis bacteriana. La moxifloxacina es un agente antibacteriano fluoroquinolónico de cuarta generación que es activo contra un amplio espectro de patógenos oculares gram-positivos y gram-negativos, microorganismos atípicos y anaerobios.

Posología y forma de administración:

Instilar una gota en el ojo afectado 3 veces al día durante 7 días.

Contraindicaciones: Este producto está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la moxifloxacina clorhidrato, a otras quinolonas, o a cualquiera de los componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionales fatales en pacientes que estaban siendo tratados sistémicamente con quinolonas; algunas de estas reacciones se produjeron después de la primera dosis. Algunas reacciones estuvieron acompañadas de colapso cardiovascular, pérdida del conocimiento, angioedema (incluyendo edema laríngeo, faríngeo o facial), obstrucción de las vías aéreas, disnea, urticaria y prurito. Si ocurre una reacción alérgica a la Moxifloxacina, suspenda el uso del fármaco. Las reacciones de hipersensibilidad agudas y graves pueden requerir tratamiento de emergencia inmediato. El oxígeno y manejo de las vías aéreas debe regirse según la indicación clínica. Precauciones: general: al igual que con otros antiinfecciosos, el uso prolongado puede producir sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, incluyendo a los hongos. Si ocurre una superinfección, suspenda el uso e inicie un tratamiento alternativo. Cuando la opinión clínica así lo indique, se debe examinar al paciente con la ayuda de magnificación (aumento), como por ejemplo con biomicroscopia con la lámpara de hendidura y en los casos apropiados, con tinción con fluoresceína. Se les debe indicar a los pacientes que no usen lentes de contacto si presentan signos y síntomas de conjuntivitis bacteriana. Información para los pacientes: evite contaminar la punta del aplicador con material proveniente de los ojos, dedos, u otras fuentes. Las quinolonas administradas sistémicamente se han asociado con reacciones de hipersensibilidad, incluso después de una dosis única suspenda el uso inmediatamente y contacte a su médico el primer signo de una erupción cutánea o reacción alérgica.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: No se han llevado a cabo estudios de interacciones medicamentosas con OFTALMOTRIMOX solución oftálmica estéril. Los estudios in vitro indican que la moxifloxacina no inhibe a la CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP1A2, indicando que es improbable

Documento impreso no válido

COPIA AUTORIZADA
Aseguramiento de Calidad
LABORATORIOS INCOBRA S.A.

que la moxifloxacina altere la farmacocinética de las drogas metabolizadas por estas insoenzimas del citocromo P450.

Fertilidad, Embarazo y lactancia:

Embarazo
Debido a que no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, OFTALMOTRIMOX solución oftálmica estéril debe usarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.
Lactancia:
No se ha medido moxifloxacina en la leche humana, aunque puede presumirse que es excretada en la misma. Se debe tener precaución cuando se administra OFTALMOTRIMOX solución oftálmica estéril a mujeres en período de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas: Puede notar que su visión se vuelve borrosa durante un momento justo después de aplicarse el colirio. No conduzca ni utilice máquinas hasta que hayan desaparecido estos efectos.

Reacciones adversas:
Los eventos adversos oculares informados con mayor frecuencia fueron: conjuntivitis, disminución de la agudeza visual, ojo seco, queratitis, molestia ocular, hiperemia ocular, dolor ocular, prurito ocular, hemorragia subconjuntival y lagrimeo. Estos eventos ocurrieron en aproximadamente el 1-6% de los pacientes.
Los eventos adversos no oculares informados en un porcentaje del 1-4% fueron fiebre, aumento de la tos, infección, otitis media, faringitis, rash y rinitis.

Otras reacciones secundarias menos frecuentes son sensación de cuerpo extraño, prurito, hiperemia conjuntival y mal sabor después de la instilación.

Sobredosis: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano.

SECCION 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas:

La moxifloxacina es una 8-metoxi fluoroquinolona con un anillo diazabiciclononil en la posición del C7. La acción antibacteriana de la moxifloxacina resulta de la inhibición de la topoisomerasa II (ADN girasa) y la topoisomerasa IV. La ADN girasa es una enzima esencial que participa en la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano. La topoisomerasa IV es una enzima que juega un rol en la separación del ADN microsomal durante la división celular bacteriana.
El mecanismo de acción de las quinolonas, incluyendo la moxifloxacina, es diferente al de los macrólidos, aminoglucósidos o tetraciclinas. Por lo tanto, la moxifloxacina puede ser efectiva contra patógenos que son resistentes a esos

Documento impreso no válido

COPIA AUTORIZADA
Aseguramiento de Calidad
LABORATORIOS INCOBRA S.A.

antibióticos y, esos antibióticos pueden ser activos contra patógenos que son resistentes a la moxifloxacina. No existe resistencia cruzada entre la moxifloxacina y las antes mencionadas clases de antibióticos. La resistencia cruzada ha sido observada entre moxifloxacina sistémica y algunas otras quinolonas.

Propiedades farmacocinéticas: Se estimó que la vida media plasmática de moxifloxacina es de 13 horas.

Datos preclínicos sobre seguridad: En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico, indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Si utiliza lentes de contacto:
Si presenta signos o síntomas de una infección en el ojo deje de utilizar las lentes de contacto y utilice gafas. No utilice las lentes hasta que los signos y síntomas de infección se hayan solucionado y haya finalizado la utilización del medicamento.

SECCION 6. DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: OFTALMOTRIMOX contiene cloruro de benzalconio.
Este medicamento puede producir irritación ocular porque contiene cloruro de benzalconio.
Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas.
Altera el color de las lentes de contacto blandas.

Incompatibilidades: No se han descrito.

Tiempo de Vida Útil: 24 meses

Precauciones especiales de conservación: Almacenar a temperatura inferior a 30°C en su envase y empaque original.

Naturaleza y contenido del envase: Caja de cartulina con un frasco plástico gotero de polietileno de baja densidad de color blanco por 5 mL, subtapa gotero en polietileno de baja densidad color natural y tapa en polipropileno blanco.

Precauciones especiales de eliminación: No guarde ni reutilice este medicamento. Si una vez finalizado el tratamiento le sobra antibiótico, devuélvalo a la farmacia para su correcta eliminación. No debe tirar los medicamentos por el desagüe ni a la basura.

SECCION 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS INCOBRA S.A
Calle 46 No 46 – 157 Colombia Barranquilla – Atlántico

Documento impreso no válido

COPIA AUTORIZADA
Aseguramiento de Calidad
LABORATORIOS INCOBRA S.A.

POLIVITAL® 000311
(Neomicina 3,5mg + Polimixina B sulfato 6.000U.I + Dexametasona 1mg)/1mL
SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL
Frasco Gotero x 5mL

Vitalis
PHARMACEUTICAL

RESUMEN DE LA INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

INDICACIONES
Dexametasona + Neomicina (como sulfato) + Sulfato de Polimixina B 1,0 mg + 3,5 mg + 6000 U.I./mL Suspensión Oftálmica está indicado en el tratamiento de padecimientos oculares inflamatorios y/o infecciosos en los que se requiere la asociación de un esteroide y antibióticos tópicos.

MECANISMO DE ACCION
Los corticoides inhiben la respuesta inflamatoria a una variedad de agentes aunque también puede retrasar la regeneración de epitelios. Debido a que los corticoides pueden inhibir los mecanismos de defensa del organismo, es conveniente utilizar los antibióticos en forma concomitante cuando se considere necesario.
La combinación de antibióticos incluidos en esta formulación brinda protección contra organismos susceptibles a la neomicina y a la polimixina, como los siguientes patógenos que se presentan frecuentemente: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Oftálmica.

DOSIFICACIÓN
Instilar 1 ó 2 gotas en el saco conjuntival de 4 a 6 veces al día. En casos severos, puede usarse cada hora.

CONTRAINDICACIONES
Este producto está contraindicado en queratitis dendrítica, varicela y algunas enfermedades virales de la córnea y la conjuntiva, así como en micosis oculares y tuberculosis.
Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del medicamento: erosión corneal por cuerpo extraño, quemadura corneal por álcali después de 10 días de evolución, si el epitelio corneal no se encuentra totalmente intacto.

REACCIONES ADVERSAS
El empleo prolongado de esteroides en aplicación oftálmica puede aumentar la presión intraocular, con posible aparición de glaucoma en individuos con ángulo cerrado.
En padecimientos purulentos del ojo, el uso de esteroides puede enmascarar la infección. Puede haber formación de catarata subcapsular posterior y retraso en la cicatrización de

COMPROMISO POR LA LEGALIDAD DE MEDICAMENTOS

VITALIS S.A. C.I. NIT. 830.068.119-1 www.labvitalis.com • info@labvitalis.com
Cra. 7 No.156 -80 - Ofic.: 1101/04 • Bogotá, D.C. - Colombia - PBX: (571)673 4340 • Fax: (571)673 4407
Servicio Al Cliente: Línea Gratuita Nacional Fuera de Bogotá: 01 8000 111 004, Bogotá D.C. (571) 412 55 66

POLIVITAL®
(Neomicina 3,5mg + Polimixina B sulfato 6.000U.I + Dexametasona 1mg)/1mL
SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL
Frasco Gotero x 5mL

Vitalis PHARMACEUTICAL

heridas. En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento corneal o esclerótico, se han reportado perforaciones con el uso indiscriminado de esteroides tópicos.
Existe la posibilidad de aparición de micosis oculares secundarias a la aplicación prolongada de esteroides tópicos. Además, puede producirse miopatía caracterizada por ptosis o ligera midriasis, que ha sido atribuido al vehículo y no a la dexametasona en sí. La variación debida a la neomicina y a la polimixina es irritación transitoria. La neomicina puede producir erosiones epiteliales punteados de la córnea y blefaroconjuntivitis alérgica en un 5 a 10% de los pacientes si el tratamiento se prolonga más de una semana. El uso prolongado de antibióticos tópicos puede propiciar el crecimiento exagerado de organismos no susceptibles.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS
No debe administrarse en forma conjunta con antibióticos bacteriostáticos como cloranfenicol, tetraciclinas, eritromicina; ya que puede desarrollarse antagonismo y ya que el esteroide disminuye la actividad de los antibióticos, se deberá aumentar la dosis normalmente utilizada.

PRECAUCIONES
No se han reportado hasta la fecha, en seres humanos, sin embargo, la dexametasona ha demostrado ser teratogénica en ratones y conejos.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA
Categoría C de acuerdo a FDA. La seguridad del uso prolongado de esteroides tópicos en el embarazo no ha sido bien estudiada, no deberá utilizarse durante el embarazo y lactancia.

TRATAMIENTO EN CASO DE SOBREDOSIS
En caso de sobredosificación, se recomienda lavado mecánico de los ojos con agua tibia estéril. Si se ingiere accidentalmente, administrarse líquidos orales para diluir el producto.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
Consérvese en lugar fresco y seco a temperatura inferior a 30 °C. Protéjase del calor y la luz.

BIBLIOGAFIA CONSULTADA

- Martindale. Guía completa de consulta Fármaco-Terapéutica. Primera edición.

Trascrito por: ***Q.F. Jag De Avila Camargo***
2008/06/24

COMITÉ PRO LA LEGALIDAD DE MEDICAMENTOS

VITALIS S.A. C.I. NIT. 830.068.119-1 www.labvitalis.com • info@labvitalis.com
Cra. 7 No. 156 -80 - Ofic. 1101/04 • Bogotá, D.C. - Colombia - PBX: (571) 673 4040 • Fax: (571) 673 4407
Servicio Al Cliente: Línea Gratuita Nacional Fuera de Bogotá: 01 8000 111 004, Bogotá D.C. (571) 412 66 66

I. INFORMACIÓN COMERCIAL DEL PRODUCTO

1. IDENTIFICACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

NOMBRE REGISTRO SANITARIO	Nistatina 100.000 ui/ ml suspensión
NOMBRE PRODUCTO	Nistatina
NOMBRE GENÉRICO	Nistatina 100.000 ui/ ml suspensión
FORMA FARMACÉUTICA	Suspensión
VIA DE ADMINISTRACIÓN	Oral
INGREDIENTE (S) ACTIVO (S)	Nistatina
CONCENTRACIÓN	100.000 UI/ ml suspensión
VIDA ÚTIL	3 años
REGISTRO SANITARIO No.	INVIMA 2020M-0008850-R1
VIGENCIA REGISTRO	01-Septiembre -2025
TIPO DE REGISTRO	Fabricar y vender
TITULAR REGISTRO	Labinco S.A.S
FABRICANTE	Labinco S.A.S
DISTRIBUIDOR	Labinco S.A.S
ASPECTO DEL PRODUCTO	Suspensión homogénea de color amarillo pálido, olor característico, libre de partículas extrañas.

2. PRESENTACIONES COMERCIALES

COLOMBIA

PRESENTACIÓN	CÓD. CUM	CÓD. ATC	CÓD. BARRAS	NÚMERO
Comercial: Frasco x 60 mL	19997076-01	A07AA02	EAN13	7707177970633

II. INFORMACIÓN DEL ENVASE-EMPAQUE-EMBALAJE DEL PRODUCTO

1. ENVASE PRIMARIO

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD
Comercial: Frasco x 60 mL	Frasco	Frasco pet ámbar x 60 mL	1 Unidad

INFORMACIÓN DEL ENVASE

Nombre producto - Concentración– Contenido -Medicamento esencial - Forma farmacéutica – Composición – Registro INVIMA- Elaborado por - Ciudad – País – Logo símbolo Labinco-Número de lote - Fecha de vencimiento - Código de barras.

2. EMPAQUE

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD
Comercial: Frasco x 60 mL	No aplica	No aplica	No aplica

INFORMACIÓN DEL EMPAQUE

No aplica

3. EMBALAJE

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD X EMBALAJE
Comercial: Frasco x 60 mL	Caja Corrugada	Cartón	144 Unidades

INFORMACIÓN DEL EMBALAJE

Tabla de condiciones de almacenamiento – Rótulo de identificación del producto: código, descripción, lote, fecha de vencimiento, unidades por caja corrugada, unidad de negocio, embalado por – Rótulo de estado de inspección.

DISPOSITIVO DE SEGURIDAD

Cinta de seguridad plástica con logo Labinco.
Simbología de protección impresa en la caja corrugada: apilar hacia arriba, proteger de la humedad, proteger de la luz, tratar con cuidado y frágil.
Recomendación: No apilar más de seis (6) cajas en columna hacia arriba debido al peso del producto, proteger de impactos y no colocar objetos pesados encima.

4. CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Especificaciones de Calidad	Farmacopea USP Vigente y Método interno			
Condiciones de almacenamiento producto	Almacénese en lugar seco, a temperatura inferior a 30 °C, en el envase y empaque original, protegido del sol y la luz excesiva.			
Solvente de reconstitución	No aplica			
Estabilidad del producto una vez reconstituido.	No aplica			
Peso Producto (Producto + envase primario Aproximado)	**PRESENTACIÓN**	**PESO (g)**		
	Comercial: Frasco x 60 mL	80,42		
Peso Producto con empaque (Producto + envase primario + caja plegadiza)	**PRESENTACIÓN**	**PESO (g)**		
	Comercial: Frasco x 60 mL	No aplica		
Peso Total (Producto + envase primario + caja plegadiza + caja corrugada Aproximado)	**PRESENTACIÓN**	**PESO (Kg)**		
	Comercial: Frasco x 60 mL	12,19		
Dimensiones Caja Plegadiza	**PRESENTACIÓN**	**LARGO (mm)**	**ANCHO (mm)**	**ALTO (mm)**
	Comercial: Frasco x 60 mL	No aplica		

Dimensiones Caja Corrugada	PRESENTACIÓN	LARGO (cm)	ANCHO (cm)	ALTO (cm)
	EM-003	43,8	26,5	17,5

Farmacovigilancia y/o Tecnovigilancia	Si	Biodisponibilidad	No Aplica

III. DESCRIPCIÓN DE LAS MODIFICACIONES

Versión	Fecha modificación	Descripción
01	22-02-2018	Creación de ficha técnica.
02	30-01-2019	El registro sanitario para Colombia se encuentra en trámite de renovación.
03	10-05-2021	Se realiza actualización de registro sanitario y se inactiva la presentación de uso institucional.

LABINCO	FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO	Página: 1 de 3
	INSTACALM CREMA	Edición: 04

		Elaborado por:	Revisado por:	Autorizado por:
Fecha aprobación:	24-06-2021	Juliana Rodriguez Técnico de Documentación	Constanza Rugli Jefe de Control de Calidad	Adriana García Gerente de Calidad-Director Técnico

INFORMACIÓN COMERCIAL DEL PRODUCTO

1. IDENTIFICACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

NOMBRE REGISTRO SANITARIO	Instacalm crema
NOMBRE PRODUCTO	Instacalm
NOMBRE GENÉRICO	Nistatina 100000 UI/g + Óxido de Zinc 200mg/g crema
FORMA FARMACÉUTICA	Crema
VIA DE ADMINISTRACIÓN	Tópica externa
INGREDIENTE (S) ACTIVO (S)	Nistatina + Óxido de Zinc
CONCENTRACIÓN	Nistatina 100000 UI/g, Óxido de Zinc 200 mg/g
VIDA ÚTIL	2 años
REGISTRO SANITARIO No.	INVIMA 2021M-0009454-R1
VIGENCIA REGISTRO	23-Abril-2026
TIPO DE REGISTRO	Fabricar y vender
TITULAR REGISTRO	Labinco S.A.S
FABRICANTE	Laboratorio Farpag S.A.S
DISTRIBUIDOR	Labinco S.A.S
ASPECTO DEL PRODUCTO	Crema, amarilla, brillante, sin grumos, de fácil dispersión al tacto y olor característico

2. PRESENTACIONES COMERCIALES

COLOMBIA

PRESENTACIÓN	CÓD. CUM	CÓD. ATC	CÓD. BARRAS	NÚMERO
Comercial: Caja y tubo x 30 g*	19999393-002	D01AA20	EAN 13	7707177973127
Comercial: Caja y tubo x 60 g*	19999393-003			7707177970065

*Las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similar, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad, de modo que no oculte la información aprobada en los artes.

3. INFORMACIÓN DEL ENVASE-EMPAQUE-EMBALAJE DEL PRODUCTO

1. ENVASE PRIMARIO

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD
Comercial: Caja y tubo x 30 g	Tubo + tapa + sello de seguridad	Tubo: Polietileno de media densidad y polietileno de baja densidad, tapa en	1

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO

Página: 2 de 3

INSTACALM CREMA

Edición: 04

Contenido: Caja y tubo x 30 g	polvo blanco, olor a d... seguridad

INFORMACIÓN DEL ENVASE

Nombre producto – Concentración – Solución – Contenido – Forma farmacéutica – Uso externo – Composición – Indicaciones Contraindicaciones y advertencias – Posología – Condiciones de almacenamiento – Registro INVIMA Nombre titular del registro – Lote – País – Nº Marca registrada – Industria Colombiana – Lugar fabricación Lote nro. Número de lote – Fecha de vencimiento – Código de barras

2. EMPAQUE

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD
Comercial: Caja y tubo x 30 g	Caja plegadiza	Hoja calibre 12	
Comercial: Caja y tubo x 60 g			

INFORMACIÓN DEL EMPAQUE

Nombre producto – Concentración – Solución – Contenido – Forma farmacéutica – Uso externo – Composición – Indicaciones Contraindicaciones y advertencias – Posología – Condiciones de almacenamiento – Registro INVIMA Nombre titular del registro – Lote – País – Nº Marca registrada – Industria Colombiana – Lugar fabricación Lote nro. Número de lote – Fecha de vencimiento – Código de barras

3. EMBALAJE

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD DE EMBALAJE
Comercial: Caja y tubo x 30 g	Caja de cartón	Corrugado	50 unidades
Comercial: Caja y tubo x 60 g			25 unidades

INFORMACIÓN DEL EMBALAJE

Todas las condiciones de almacenamiento – Rótulo de identificación del producto: código, descripción, lote, fecha de vencimiento, unidades por empaque, unidades por embalaje y cantidad de embalajes por tarima

DISPOSICIÓN DE SEGURIDAD

Disposición final de residuos del producto

Elementos de protección: Durante el empaque del producto: guantes de látex, tapabocas, gafas de seguridad y bata.

Recomendaciones: No aplica. Todo empaque (caja) dañado o defectuoso durante el almacenamiento, distribución o venta del producto, no debe ser utilizado para empacar.

Especificaciones de Calidad	Cumplimiento BPM y pruebas internas
Condiciones de almacenamiento del producto	Almacenar en lugar seco, temperatura inferior a 30°C, en anaqueles y empaque original, protegido de la luz y la humedad.
Solvente de reconstitución	No aplica
Estabilidad del producto una vez reconstituido.	No aplica

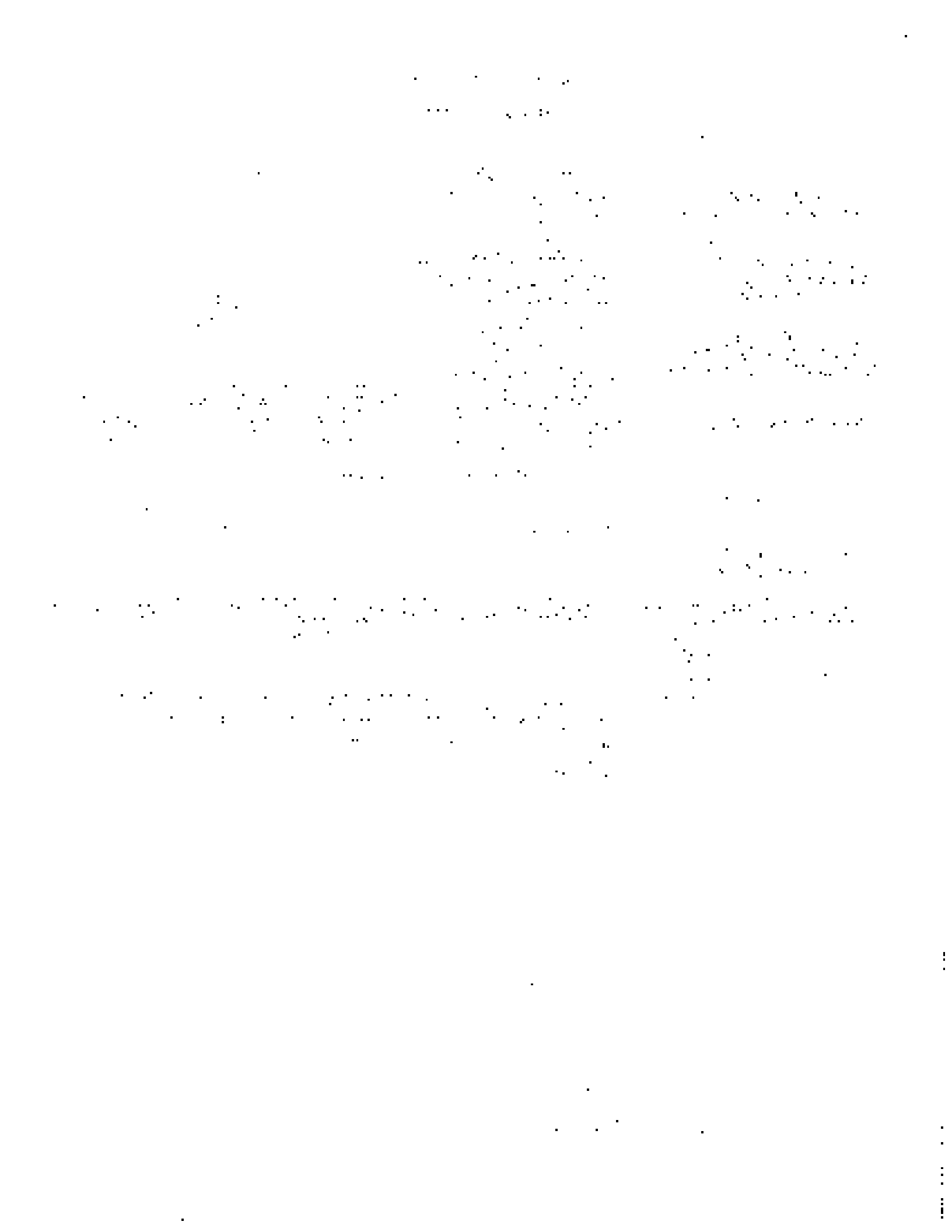
FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO

Laboratorios: INSTACALM CREMA

Peso Producto (Producto + envase primario)	PRESENTACIÓN	PESO (g)		
	Corrección: Caja y tubo x 30 g	34.0		
	Corrección: Caja y tubo x 60 g	68.0		
Peso Producto con empaque (Producto + envase primario + caja plegadiza)	PRESENTACIÓN	PESO (g)		
	Presentación: Caja y tubo x 30 g	39.0		
	Presentación: Caja y tubo x 60 g	73.0		
Peso Total (Producto + envase primario + caja plegadiza + caja corrugada)	PRESENTACIÓN	PESO (kg)		
	Corrección: Caja y tubo x 30 g	8.6		
	Corrección: Caja y tubo x 60 g	12.6		
Dimensiones Caja Plegadiza	CAJA PLEGADIZA	LARGO (mm)	ANCHO (mm)	ALTO (mm)
	Presentación: Caja y tubo x 30 g	72.00-75.00	19.00-21.00	140.00-145.00
	Presentación: Caja y tubo x 60 g	94.00-97.00	19.00-21.00	140.00-145.00
Dimensiones Caja Corrugada	CAJA CORRUGADA	LARGO (mm)	ANCHO (mm)	ALTO (mm)
	Corrección: Caja y tubo x 30 g	207.00-273.00	127.00-133.00	207.00-213.00
	Corrección: Caja y tubo x 60 g	313.00-313.00	317.00-323.00	207.00-213.00
Farmacovigilancia y/o Tecnovigilancia	Responsabilidad			INSAFLORA

Edición	Fecha modificación	Descripción
01	20-12-2019	Creación
02	19-05-2020	Se indica que el registro sanitario de Colombia se encuentra en trámite de renovación
03	11-05-2021	Se realiza actualización de registro sanitario y se modifica presentación que ha sido suspendida
04	[illegible]	De acuerdo a control de cambios LP-12002 se modifica medidas de imagen de caja corrugada. Se actualizan dimensiones de caja plegadiza y caja corrugada.

[illegible]



	FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO	Página: 1 de 3
Bussié	NITROFURANTOINA 100 MG TABLETAS	Versión: 04

		Elaborado por:	Revisado por:	Autorizado por:
Fecha aprobación:	11-12-2021	Luz Adriana Rodriguez B Técnico de Documentación	Adriana Garcia Gerente de Calidad	Patricia Camacho Director Técnico

I. INFORMACION COMERCIAL DEL PRODUCTO

1. IDENTIFICACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

NOMBRE REGISTRO SANITARIO	**Nitrofurantoina 100 mg Tabletas**
NOMBRE PRODUCTO	**Nitrofurantoina 100 mg**
NOMBRE GENÉRICO	Nitrofurantoina
FORMA FARMACÉUTICA	Tableta
VIA DE ADMINISTRACIÓN	Oral
INGREDIENTE (S) ACTIVO (S)	Nitrofurantoina
CONCENTRACIÓN	100mg / Tableta
VIDA ÚTIL	2 años
REGISTRO SANITARIO COLOMBIA No.	INVIMA 2020M-0008104-R1
VIGENCIA REGISTRO	26-Noviembre-2025
TIPO DE REGISTRO	Fabricar y vender
TITULAR REGISTRO	Laboratorios Bussié S.A.
FABRICANTE	Laboratorios Bussié S.A.
DISTRIBUIDOR	Laboratorios Bussié S.A.
ASPECTO DEL PRODUCTO	Tableta circular biconvexa, color amarillo, una cara con Logo simbolo Bussié y la otra cara lisa

2. PRESENTACIONES COMERCIALES

COLOMBIA

PRESENTACIÓN	COD. CUM	CÓD. ATC	COD. BARRAS	NÚMERO
Caja x 40 Tabletas	01998587602	J01XE01	EAN 13	7702195110054

II. INFORMACIÓN DEL ENVASE-EMPAQUE-EMBALAJE DEL PRODUCTO

1. ENVASE PRIMARIO

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD
Caja x 40 Tabletas	Blister	Aluminio PVC Ámbar	2 blister x 20 Tabletas c/u

INFORMACIÓN DEL ENVASE (Blister)

Nombre producto - Forma farmacéutica - Elaborado por - Número de registro sanitario - País – Medicamento esencial en Colombia - Logo simbolo Récipe - Número de lote - Fecha de vencimiento.

Nota: Para la presentación Caja x 40 mg Ent. se incluye la leyenda "Uso institucional"

2. EMPAQUE (Caja plegadiza)

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD
Caja x 40 Tabletas	Caja plegadiza	Maule Graphics calibre 15	1 unidad

INFORMACIÓN DEL EMPAQUE

Nombre producto - Contenido - Forma farmacéutica - Número de lote - Fecha de vencimiento - Logo símbolo Récipe - Vía de administración- Medicamento esencial en Colombia - Composición - Posología - Contraindicaciones y advertencias - Manténgase fuera del alcance de los niños - Condiciones de almacenamiento - Venta con fórmula médica -Número de registro sanitario – Titular y fabricante – Teléfonos – Email - Ciudad - País - ®Marca registrada - Industria colombiana – Logo símbolo Bussié - -Logosímbolo Récipe-Lenguaje Braille - Código de barras - Código interno.

Nota: Para la presentación Caja x 40 mg Ent. Se incluye la leyenda "Uso institucional. Prohibida su venta al público"

3. EMBALAJE

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD X EMBALAJE
Caja x 40 Tabletas	Caja corrugada	Cartón	192 unidades

INFORMACIÓN DEL EMBALAJE

Tabla de condiciones de almacenamiento - Rótulo de identificación del producto: código, descripción, lote, fecha de vencimiento, unidades por caja corrugada, unidad de negocio, embalado por - Rotulo de estado de inspección.

DISPOSITIVO DE SEGURIDAD

Cinta de seguridad plástica Bussié con logo.
Simbología de protección impresa en la caja corrugada: apilar hacia arriba, proteger de la humedad, proteger de la luz, tratar con cuidado y frágil.
Recomendación: No apilar más de seis (6) cajas en columna hacia arriba debido al peso del producto, proteger de impactos y no colocar objetos pesados encima.

III. OTRAS ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DEL PRODUCTO

Especificaciones de Calidad	Farmacopea USP Vigente y Método interno			
Condiciones de almacenamiento producto	Almacénese a temperatura inferior a 30 °C, en el envase y empaque original, protegido del sol y la luz excesiva.			
Solvente de reconstitución	No aplica			
Estabilidad del producto una vez reconstituido.	No aplica			
Peso Producto (Producto + envase primario) (aproximado)	**PRESENTACIÓN**	**PESO (g)**		
	Caja x 40 Tabletas	8.00		
Peso Producto con empaque (Producto + envase primario + caja plegadiza) (aproximado)	**PRESENTACIÓN**	**PESO (g)**		
	Caja x 40 Tabletas	17.56		
Peso Total (Producto + envase primario + caja plegadiza + caja corrugada) (aproximado)	**PRESENTACIÓN**	**PESO (Kg)**		
	Caja x 40 Tabletas	4.0		
Dimensiones Caja Plegadiza	**PRESENTACIÓN**	**LARGO (mm)**	**ANCHO (mm)**	**ALTO (mm)**

Dimensiones Caja Plegadiza	PRESENTACIÓN	LARGO (mm)	ANCHO (mm)	ALTO (mm)
	Caja x 40 Tabletas	19.00-21.00	64.00-66.00	83.00-85.00
Dimensiones Caja Corrugada	PRESENTACIÓN	LARGO (cm)	ANCHO (cm)	ALTO (cm)
	50/60 TD	39.70-40.70	28.10-29.10	20.70-21.70
Farmacovigilancia y/o Tecnovigilancia	SI	Biodisponibilidad		No aplica

IV. DESCRIPCIÓN DE LAS MODIFICACIONES

Versión	Fecha modificación	Descripción
01	2012-07-18	Creación
02	22-08-2017	Actualización a nuevo formato. Se incluye información anviesa y empaque para uso institucional.
03	19-07-2018	Se indica que el registro sanitario de Colombia está en proceso de actualización
04	19-03-2021	Se actualiza registro sanitario de Colombia

FFT-057-V01

FICHA FARMACOTERAPÉUTICA

OXACIDELT® Vial x 1g

Oxacilina 1g



Laboratorios Delta®

Protegemos el presente y el futuro

1. DATOS GENERALES DEL PRODUCTO

MARCA REGISTRADA®	OXACIDELT®
Principio Activo	OXACILINA 1g
Forma Farmacéutica	Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable
Presentación/concentración	Caja con 10 viales. Vial x 1 g.
Dimensiones	Caja por 10 viales: Largo: 135 mm, alto 64 mm, ancho 49 mm, peso 189.45 g
Registro sanitario /fecha vencimiento	INVIMA 2020M-0019809 / 10 de septiembre de 2025
Código de barras	8902269000475
Código IUM	101032251001 Caja x 10 viales: 101032251001102
Medicamento incluido en el PBS (Plan de Beneficios en Salud)	Si
Fabricante/país	Reyoung Pharmaceutical Co. Ltd. / China
Titular registro sanitario/país	LABORATORIOS DELTA S.A.S
Proveedor/contacto	LABORATORIOS DELTA S.A.S. / (4) 3344033 Zona Franca - Rionegro bodega 150

2. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Origen del medicamento	Síntesis Química
Período de vida útil	3 años
Condiciones de almacenamiento	Almacenar a temperatura inferior a 30°C en su empaque y envase original.
Naturaleza y contenido del envase	Viales de vidrio transparente tipo II. Cada vial con 7 mL de capacidad. Tapa Flip off de aluminio plástico y tapón Halogenado de Caucho butilo.

3. USOS CLÍNICOS

Clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical): subgrupo farmacológico	J01CF04: antibacterianos betalactámicos.
Indicaciones aprobadas por INVIMA	Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la oxacilina.

Posología

Severidad de la infección	Adultos	Lactantes y niños <40 kg	Neonatos y Prematuros
Infecciones moderadas	250 – 500 mg c/ 4 ó 6 horas. IM o IV	50 mg/kg/día c/ 6 horas. IM o IV	25 mg/kg/día. IM o IV.
Infecciones severas	1 g c/4 ó 6 horas. IM o IV	100 mg/kg/día c/ 4 ó 6 horas. IM o IV	

3. USOS CLÍNICOS

Posología

La terapia debe continuarse durante al menos 14 días en casos de infecciones estafilocócicas graves. En general, continúe la terapia durante al menos 48 horas después de que el paciente se vuelva afebril, asintomático y los cultivos sean negativos.

Adultos:
-Bacteriemia a Staphylococcus aureus sensible a la meticilina y Staphylococcus aureus coagulasa negativo 2 gramos por IV cada 4 horas.
-Meningitis bacteriana por Staphylococcus aureus sensible a la meticilina 9 a 12 gramos / día IV, dividida cada 4 horas.
-Infección de la piel y/o tejido subcutáneo 1 a 2 g IV cada 4 horas.
-Endocarditis infecciosa, cepas de Staphylococcus susceptibles a Oxacilina
Válvula natural 12 g / día IV divididas en 4 a 6 dosis durante 6 semanas
Válvula protésica 12 g / día IV divididos en 6 dosis durante al menos 6 semanas asociado a rifampicina 900 mg / día, divididos en 3 dosis durante al menos 6 semanas y gentamicina 3 mg / kg / día IV, dividido en 2 a 3 dosis durante las primeras 2 semanas de terapia.

Niños:
-Meningitis bacteriana, Staphylococcus aureus sensible a meticilina
Pacientes pediátricos de 0 a 7 días: 75 mg / kg / día IV dividida cada 8 12 horas.
Pacientes de 8 a 28 días: 150 a 200 mg / kg / día IV divididos cada 6 a 8 horas.
Pacientes mayores de 28 días: 200 mg / kg / día IV dividida cada 6 horas.

-Infección de la piel y/o tejido celular subcutáneo 150 mg / kg / día IV dividida en 4 dosis.

-Endocarditis infecciosa, cepas de Staphylococcus susceptibles a Oxacilina
Válvula natural 200 mg / kg / día IV divididos en 4 a 6 dosis durante 4 a 6 semanas con o sin gentamicina 3 a 6 mg / kg / día IV divididos, administrada en 3 dosis durante los primeros 3 a 5 días de terapia. Dosis máxima de Oxacilina: 12 g / día.
Válvula protésica 200 mg / kg / día IV divididos en 4 a 6 dosis igualmente durante al menos 6 semanas asociado a rifampina 20 mg / kg / día IV o VO divididos en 3 dosis durante al menos 6 semanas más gentamicina 3 a 6 mg / kg / día IV divididos en 3 dosis durante las primeras 2 semanas de tratamiento. Dosis máxima de Oxacilina: 12 g / día. Dosis máxima de rifampicina: 900 mg / día.

-Neumonía adquirida en la comunidad
Pacientes pediátricos mayores de 3 meses de edad: 150 a 200 mg / kg / día IV dividida cada 6 a 8 horas.
Para los pacientes hospitalizados: Se puede considerar el tratamiento oral con un agente apropiado basado en la susceptibilidad después de un mínimo de 2 días de tratamiento IV si la bacteriemia no está presente o si no se ha identificado una infección secundaria en un paciente bacteriémico.

Insuficiencia Renal:
No es necesario ajustar la dosis de Oxacilina en pacientes con insuficiencia renal.
No se necesitan ajustes de dosis específicos de Oxacilina durante la diálisis.

3. USOS CLÍNICOS

Embarazo y lactancia	**EMBARAZO:** Categoría de riesgo: B. No existen estudios adecuados que demuestren riesgo fetal. **LACTANCIA:** Se excreta en la leche materna, a bajas concentraciones, en madres lactantes puede dar lugar a sensibilización, diarrea, candidiasis y rash cutáneo en el lactante.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a las penicilinas y/o cefalosporinas.
Advertencias y precauciones	Debe usarse con precaución en pacientes con Insuficiencia renal. Usarse con precaución en pacientes con antecedente de hipersensibilidad a las cefalosporinas.
Efectos adversos	La incidencia informada de reacciones alérgicas a la penicilina oscila entre el 0,7 y el 10 por ciento. La sensibilización suele ser el resultado del tratamiento, pero algunas personas han tenido reacciones inmediatas a la penicilina cuando fueron tratadas por primera vez. En tales casos, se cree que los pacientes pueden haber tenido una exposición previa al fármaco en cantidades mínimas presentes en la leche y las vacunas. Clínicamente se observan dos tipos de reacciones alérgicas a la penicilina, inmediatas y tardías. Las reacciones inmediatas ocurren dentro de los 20 minutos posteriores a la administración y varían en severidad desde urticaria y prurito hasta edema angioneurótico, laringoespasmo, broncoespasmo, hipotensión, colapso vascular y muerte. Estas reacciones anafilácticas inmediatas son muy raras y generalmente ocurren después de la terapia parenteral, pero han ocurrido en pacientes que reciben terapia oral. Otro tipo de reacción inmediata, una reacción acelerada, puede ocurrir entre 20 minutos y 48 horas después de la administración y puede incluir urticaria, prurito y fiebre. Aunque ocasionalmente ocurren edema laríngeo, laringoespasmo e hipotensión, la muerte es poco común. Las reacciones alérgicas tardías a la terapia con penicilina generalmente ocurren después de 48 horas y, a veces, hasta 2 a 4 semanas después del inicio de la terapia. Las manifestaciones de este tipo de reacción incluyen síntomas similares a los de la enfermedad del suero (es decir, fiebre, malestar, urticaria, mialgia, artralgia, dolor abdominal) y diversas erupciones cutáneas. Pueden ocurrir náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, lengua negra o vellosa y otros síntomas de irritación gastrointestinal, especialmente durante la terapia con penicilina oral.

Interacciones con medicamentos y alimentos

Interacciones Mayores:

Medicamento	Tipo de interación
Penicilinas/Tetraciclinas	El uso concomitante con Oxacilina puede dar como resultado la disminución en la efectividad antibacteriana. Vacuna contra el cólera: puede dar como resultado una respuesta inmunitaria reducida a la vacuna contra el cólera.
Bupropion	El uso simultáneo, puede ocasionar una disminución en el umbral convulsivo.

3. USOS CLÍNICOS

Interacciones Mayores:

Warfarina	Puede dar como resultado la disminución en el INR, PT y efectividad del anticoagulante.
Aminoglucósidos	Puede provocar pérdida de la eficacia del Aminoglucósido
Anticonceptivos	Medroxyprogesterona, levonorgestrel, etc. Disminución del efecto anticonceptivo.

Interacciones Moderadas:

Medicamento	Tipo de interación
Alimentos	El consumo simultáneo de alimentos y Oxacilina, puede provocar disminución en las concentraciones de Oxacilina.

Recomendaciones o estrategias para mejorar la eficacia y seguridad en su utilización

No mezclar con otros medicamentos.

4. ASPECTOS PARA LA PREPARACIÓN Y ESTABILIDAD FÍSICO-QUÍMICA

Diluyente y volumen para reconstituir.

Reconstituir en 5, 7 ml de agua estéril para vial de 1g.

Concentración después de reconstituido

Una vez reconstituido el vial contiene 250 mg de fármaco activo por 1,5 ml de solución.

Estabilidad solución reconstituida

Tiempo	Temperatura
3 días	21°C
1 semana	4°C

4. ASPECTOS PARA LA PREPARACIÓN Y ESTABILIDAD FÍSICO-QUÍMICA

pH de solución reconstituida	4,5- 7,5
Vehículo y volumen de solución para administración IV.	Administración IV directa: Diluir hasta 10 ml de Agua estéril para inyección o Cloruro de Sodio 0,9 % para 1 g de Oxacilina y hasta 20 ml para 2 g, 40 ml para 4 g Goteo IV: Reconstituir como se indica en la administración IV directa antes de diluir con solución intravenosa.
Estabilidad fisicoquímica de la solución para infusión en uso	Tiempo: 3 días — Temperatura: 21°C Tiempo: 1 semana — Temperatura: 4°C
Requiere protección de la luz durante la infusión	NO
El contenedor de la dilución final requiere material especial (PVC, polietileno, polipropileno, vidrio, entre otros)	NO

5. ASPECTOS CLÍNICOS PARA LA ADMINISTRACIÓN

Vías de administración	Intramuscular (IM) e Intravenosa (IV)
Modo de administración	**Administración IM:** Reconstituir en 5, 7 ml de agua estéril para vial de 1g. Una vez reconstituido el vial contiene 250 mg de fármaco activo por 1,5 ml de solución. **Administración IV:** Diluir hasta 10 ml de solución compatible para 1 g de Oxacilina y hasta 20 ml para 2 g, 40 ml para 4 g (administrar lentamente en 10 min). **Goteo IV:** Reconstituir como se indica en la administración IV directa antes de diluir con solución intravenosa.

6. CARACTERÍSTICAS FÍSICO - QUÍMICAS

CARACTERÍSTICAS	REFERENCIA	RESULTADO
Aspecto	Polvo cristalino, fino, blanco	Cumple
Identificación	Según requerimientos	Cumple
Acidez o alcalinidad	6.8 - 8.5	Cumple
Solución formulada		
Solubilidad completa	Ningún residuo visible como materia no disuelta	Ningún residuo visible como materia no disuelta
Claridad de la solución	Clara	Clara
Material particulado	No detectado	No detectado
Partículas subvisibles	≥ 10 µm; ≤6000 partículas / envase ≥ 25 µm; ≤600 partículas / envase	69,2 / envase 7.0 partículas / envase
Uniformidad de contenido	Según requerimientos	Cumple
Agua	≤ 6.0 %	≤3.90 %
Endotoxinas bacterianas	No más que 0.2 EU por mg de oxacilina	≤0,2 EU/mg
Esterilidad	Según requerimientos	Cumple
Ensayo	90.0% - 115% de la cantidad de oxacilina rotulada	96,03%

Conclusión: Cumple con especificaciones de la USP 40. Reyoung Pharmaceutical Co., LTD. Fecha de emisión: 10 junio del 2020

6. CONTROL DE CAMBIOS DOCUMENTAL F15-DT-000

NOMBRE DEL DOCUMENTO: FFT OXACIDELT ®
VERSIÓN ACTUAL DEL DOCUMENTO V01

IDENTIFICACIÓN DE CAMBIOS		
Versión No	Naturaleza del cambio	Fecha de creación o modificación
01	Nuevo	01-2021

Elaborado por Dirección Médica Leidis Miranda Benitez
Aprobado por Dirección Técnica Mónica María Gómez Valencia.

Fecha actualización:
Enero de 2021

Fuentes bibliográficas:
Registro INVIMA, inserto, ficha técnica, estudios de calidad, estabilidad del producto, guías y protocolos de uso; especificaciones farmacopea, entre otros.

INFORMACIÓN PROPIEDAD DE LABORATORIOS DELTA S.A.S.
Este documento no debe ser reproducido o divulgado a otros sin previa autorización de LABORATORIOS DELTA S.A.S.
El usuario se hace responsable del adecuado uso de este documento conforme a la versión vigente.
2021 Laboratorios Delta S.A.S / Todos los derechos reservados.

Línea Nacional de Servicio al Cliente: 01 8000 413 765 Línea de atención: (57-4) 562 61 41 y (57-4) 334 40 33 ext. 106
delta@labdelta.com ***www.labdelta.com***

ASTRAZENECA ANDEAN CLUSTER STANDARD FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO - ANDEAN CLUSTER-COLOMBIA

AC-RAFT-55 FICHA TÉCNICA – SYNAGIS 50MG

1. INFORMACION DE PRODUCTO

Forma farmacéutica:	Solución inyectable					
Vía de Administración:	Intramuscular					
Registro sanitario:	INVIMA 2023MBT-0016996-R1					
Principio activo y concentración	Palivizumab 0.5mg/mL					
Condiciones de almacenamiento:	2°C a 8°C					
Titular:	AstraZeneca Colombia SAS					
Fabricante:	Boehringer Ingelheim Pharma GMB&CO. KG Alemania					
Importador:	AstraZeneca Colombia SAS					
Tiempo de vida útil:	36 meses					
Presentación:	**CUM**	**Código de barras**	**Dimensiones (cm)**			**Peso (g)**
			Alto	**Ancho**	**Largo**	
Caja plegadiza con un vial de vidrio.	20085777-1	5000456066976	10.5	7	3.5	26

2. INFORMACION PARA PRESCRIBIR

Ver Anexo 1.

Este documento ha sido entregado por AstraZeneca por solicitud de la institución, no se debe difundir sin autorización previa de AstraZeneca y es confidencial. Asegúrese de utilizar la última versión de este documento. Para mayor información por favor comuníquese directamente con AstraZeneca.

3. HISTORICO DE REVISION

Version	Descripción del cambio
1	Documento nuevo
2	Actualización de información técnica por cambio de titular
3	Actualización de IPP por renovación de R.S. Synagis 100mg
4	Actualización de IPP por renovación de R.S. Synagis 50mg

NOMBRE DEL PRODUCTO

Palivizumab

NOMBRE COMERCIAL

Synagis®

DESCRIPCIÓN

Palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 dirigido a un epítope en el sitio antigénico A de la proteína de fusión del virus sincitial respiratorio (VSR). Este anticuerpo monoclonal humanizado está compuesto de secuencias de aminoácidos 95% humanos y 5% murinos. Palivizumab está compuesto de dos cadenas pesadas y dos cadenas livianas que tienen un peso molecular de aproximadamente 148,000 Daltons.

Formulación Líquida

Synagis Solución Inyectable 50 mg/0.5ml contiene: Palivizumab 50 mg, histidina 1.94 mg, glicina 0.06, agua para inyección cantidad suficiente.

Synagis Solución Inyectable 100 mg/ml contiene: Palivizumab 100 mg, histidina 3.9 mg, glicina 0.12 mg, agua para inyección cantidad suficiente.

Palivizumab se presenta como una solución estéril para inyección intramuscular. La solución es transparente o ligeramente opalescente.

INDICACIONES

Palivizumab está indicado para la prevención de la enfermedad grave del tracto respiratorio inferior causada por el virus sincitial respiratorio (VSR) en pacientes pediátricos en alto riesgo de contraer enfermedad por VSR.

Se ha establecido la seguridad y eficacia en niños con displasia broncopulmonar (DBP), niños prematuros (edad gestacional menor o igual a 35 semanas), y en niños con enfermedad cardiaca congénita (CHD por sus siglas en inglés) hemodinámicamente significativa.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de palivizumab es 15 mg/Kg de peso corporal, administrada una vez al mes durante periodos anticipados de riesgo de VSR en la comunidad. La primera dosis debe administrarse antes del comienzo de la estación de VSR y las dosis subsecuentes deben administrarse mensualmente durante toda la temporada de VSR. En los climas templados, la temporada de VSR se inicia por lo general en los meses de otoño y dura hasta la primavera; sin embargo, se ha reportado casos durante el verano. En climas tropicales, la temporada de VSR coincide con la temporada de lluvias. Para evitar el riesgo de reinfección, se recomienda que los niños que reciben palivizumab y se infecten con VSR continúen recibiendo dosis mensuales de palivizumab durante toda la temporada de VSR.

Palivizumab se administra a una dosis de 15 mg/Kg una vez al mes por vía intramuscular, de preferencia en la cara anterolateral del muslo. El músculo glúteo no debe usarse rutinariamente como sitio de inyección debido al riesgo de daño al nervio ciático. La inyección debe administrarse utilizando la técnica aséptica estándar. Dosis por mes = Peso paciente (Kg) X 15mg/Kg ÷ 100mg/mL de Palivizumab. Los volúmenes de inyección de más de 1 mL deben administrarse como una dosis dividida.

No se ha establecido la eficacia de Synagis a dosis menores a 15 mg/Kg, o dosis menos frecuentes al esquema mensual durante la temporada de VSR.

Palivizumab se administrará por inyección intramuscular solamente.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas, debe usarse jeringas y agujas estériles desechables. No reutilizar las jeringas ni las agujas.

Preparación para Administración

Formulación líquida (1.00 mg/mL en viales de 0.5 mL ó 1 mL)

La formulación líquida de palivizumab no debe ser mezclada con ningún fármaco o diluyentes.

Instrucciones de administración (Formulación líquida)

Tanto el vial de 0.5 mL como el de 1 mL tienen un exceso de llenado para permitir la extracción completa de los 50 mg ó 100 mg respectivamente.

• NO DILUYA EL PRODUCTO

• NO AGITE EL VIAL

• Para administrar, retirar la banda de la tapa del vial y limpiar el tapón de goma con etanol al 70% o equivalente. Inserte la jeringa en el vial y extraiga el volumen apropiado de la solución hacia la jeringa.

• El Palivizumab reconstituido no contiene preservantes y debe administrarse inmediatamente después de introducir la dosis en la jeringa.

• Vial de un solo uso. No reintroduzca la jeringa dentro del vial después de la extracción del medicamento. Desechar el contenido no utilizado.

CONTRAINDICACIONES

Palivizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a palivizumab o a cualquiera de sus excipientes. También está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros anticuerpos monoclonales humanizados.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se han reportado reacciones alérgicas incluyendo casos muy raros de anafilaxia y shock anafiláctico, luego de la administración de palivizumab. En algunos casos, muertes han sido reportados (**ver REACCIONES ADVERSAS/Experiencia postcomercialización**).

Los medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad severa, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico deben estar disponibles para uso inmediato luego de la

administración de palivizumab. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad severa, debe descontinuarse la terapia con palivizumab. Al igual que con otros agentes administrados a esta población, si se producen reacciones de hipersensibilidad más leves, debe tenerse precaución al volver a administrar palivizumab.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, palivizumab debe administrarse con precaución a pacientes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación.

El vial de un solo uso de palivizumab no contiene preservantes.

Una infección aguda o enfermedad febril moderada a severa puede justificar retardar el uso de palivizumab, a menos que, en opinión del médico, el retrasar la administración de palivizumab conlleve a un riesgo mayor. Una enfermedad febril leve, tal como una infección respiratoria superior leve, normalmente no es razón para aplazar la administración de palivizumab.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción entre fármacos; sin embargo, no se han descrito interacciones hasta la fecha. En el estudio IMpact-VSR, la proporción de pacientes en los grupos tratados con placebo y palivizumab que recibieron las vacunas infantiles de rutina, vacuna contra la influenza, broncodilatadores o corticosteroides fue similar y no se observó un incremento de las reacciones adversas entre los pacientes que recibieron estos agentes en ninguno de los dos grupos.

Debido a que el anticuerpo monoclonal es específico para VSR, no se espera que palivizumab interfiera con la respuesta inmune a vacunas, incluyendo vacunas virales vivas.

Interacción de las Pruebas de Laboratorio/fármaco

Palivizumab puede interferir con pruebas de diagnóstico inmunológico de VSR, así como con algunas pruebas basadas en la detección de antígenos. Adicionalmente, palivizumab inhibe la replicación de virus en cultivos celulares y, por ello, puede también interferir con pruebas de cultivos virales. Palivizumab no interfiere con pruebas de Reacción en cadena de la polimerasa

por transcripción inversa. La interferencia en las pruebas podría llevar a falsos negativos en los resultados del diagnóstico de VSR. Por tanto, los resultados de las pruebas de diagnóstico, cuando se obtengan, deben ser utilizados juntamente con hallazgos clínicos para orientar la decisión médica.

EMBARAZO

Palivizumab no está indicado para uso adulto y no se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales. Tampoco se sabe si palivizumab puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si podría afectar la capacidad reproductiva.

REACCIONES ADVERSAS

Se muestran los eventos adversos al menos posiblemente relacionados a una causa asociada a palivizumab (RAM) por sistema/órgano y frecuencia (muy común: ≥ 1/10; común: ≥ 1/100 a < 1/10; poco común ≥ 1/1000 a < 1/100; raro: ≥ 1/10000 a < 1/1000) en estudios llevados a cabo en pacientes pediátricos prematuros y con displasia broncopulmonar, y en pacientes pediátricos con enfermedad cardiaca congénita (Tabla 1).

Las reacciones adversas al medicamento reportadas en los estudios pediátricos de profilaxis fueron similares en los grupos placebo y palivizumab. La mayoría de las RAM fueron transitorias y de severidad leve a moderada.

Estudio IMpact-VSR

En el estudio de infantes prematuros y niños con displasia broncopulmonar, no se observaron diferencias médicamente importantes en las RAM por sistema corporal o en los subgrupos de niños en categorías por género, edad, edad gestacional, país, raza/etnicidad o cuartil de la concentración sérica de palivizumab. No se observó diferencia significativa en el perfil de seguridad entre los niños sin infección activa de VSR y aquellos hospitalizados por VSR. La descontinuación permanente de palivizumab debido a las RAM fue rara (0.2%). Las muertes fueron equilibradas entre el grupo placebo y el grupo en tratamiento con palivizumab y no estuvieron relacionadas con el medicamento.

Estudio CHD (Enfermedad Cardiaca Congénita, por sus siglas en inglés)

En el estudio de la enfermedad cardiaca congénita, no se observaron diferencias médicamente importantes en las RAM por sistema corporal o cuando fueron evaluados en los subgrupos de niños por categoría cardiaca (cianóticos versus acianóticos). La incidencia de eventos adversos serios fue significativamente más baja en el grupo de palivizumab, comparado con el grupo placebo. No se reportaron eventos adversos serios relacionados a palivizumab. Las incidencias de cirugías cardiacas clasificadas según planeadas, antes de lo planeadas o urgentes, fueron equilibradas entre los grupos. Las muertes asociadas a infección por VSR ocurrieron en dos pacientes en el grupo de palivizumab y en 4 pacientes en el grupo placebo y no estuvieron relacionadas al medicamento.

Tabla 1
Resumen de Reacciones Adversas al Medicamento en Estudios Clínicos de Profilaxis con Poblaciones Pediátricas Prematuras y con Displasia Broncopulmonar o Poblaciones pediátricas con Enfermedad cardiaca congénita (Estudios IMpact-VSR y CHD) *

SISTEMA/ÓRGANO Según MedDRA	**Frecuencia**	**RAM**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy común Común	Pirexia Reacción en el sitio de inyección

* Para obtener una descripción completa del estudio, ver la sección

ESTUDIOS CLÍNICOS.

Estudio de Dosis Prolongada

Ningún evento adverso reportado se consideró relacionado con palivizumab y no se reportó ninguna muerte en este estudio.

Estudios de la formulación líquida

Dos estudios clínicos fueron conducidos para comparar directamente las formulaciones líquida y liofilizada de palivizumab. En el primer estudio, todos los 153 infantes prematuros recibieron ambas formulaciones en diferentes secuencias. En el segundo estudio, 211 y 202 infantes prematuros o niños con enfermedad pulmonar crónica, recibieron palivizumab líquido y liofilizado, respectivamente. En dos estudios adicionales, palivizumab líquido fue utilizado como un control activo (3918 sujetos pediátricos) para evaluar un anticuerpo monoclonal investigacional para la profilaxis de enfermedad VSR seria en infantes prematuros o niños con DPB o CHD hemodinámicamente significativa. La tasa general y el patrón de eventos adversos, la descontinuación del estudio del fármaco debido a RAMs y el número de muertes reportadas en estos estudios clínicos fueron consistentes con los observados durante el desarrollo clínico de programas para la formulación liofilizada. Las muertes fueron consideradas como no relacionadas a palivizumab y no se identificaron nuevos RAMs en estos estudios.

Inmunocomprometido y Síndrome de Down

Dos estudios clínicos no controlados se realizaron en Japón para investigar la profilaxis de la enfermedad severa por VRS con palivizumab en pacientes de 24 meses o menos con condiciones médicas inmunocomprometidas o síndrome de Down. En el primer estudio de Fase III, 28 pacientes japoneses recibieron palivizumab liofilizado durante 4 – 7 meses. En el segundo estudio no intervencional, 304 pacientes recibieron palivizumab líquido.

La tasa global y el patrón de eventos adversos, y el estudio de la interrupción del fármaco debido a los EA notificados en estos estudios clínicos fueron consistentes con los observados durante los programas de desarrollo clínico de las indicaciones aprobadas. Ninguna de las 6 muertes en pacientes con profilaxis con palivizumab en el estudio no intervencional se consideró relacionada con palivizumab, y no se identificaron nuevas RAMs en estos estudios.

Inmunogenicidad

En el estudio IMpact-VSR, la incidencia de anticuerpo antipalivizumab luego de la cuarta inyección fue 1.1% en el grupo placebo y 0.7% en el grupo palivizumab. En pacientes pediátricos que recibieron palivizumab durante una segunda temporada, uno de los cincuenta y seis pacientes tuvo reactividad transitoria a títulos bajos. Esta reactividad no se asoció con eventos adversos o

alteración en las concentraciones séricas de palivizumab. No se evaluó la inmunogenicidad en el Estudio CHD.

También se evaluaron los anticuerpos a palivizumab en cuatro estudios adicionales en 4337 pacientes bajo tratamiento con palivizumab (en estos estudios se incluyeron niños nacidos a las 35 semanas de gestación o menos y de 6 meses de edad o menos, o < 24 meses de edad con displasia broncopulmonar o con enfermedad cardiaca congénita hemodinámicamente significativa) y fue observado en 0% a 1.5% de los pacientes en diferentes puntos de tiempo durante el estudio. No se observó asociación entre la presencia del anticuerpo y eventos adversos. Por tanto, las respuestas al anticuerpo antimedicamento (ADA, por sus siglas en inglés) parecen no ser de relevancia clínica.

En el Estudio de Dosis Prolongada, se observaron niveles bajos y transitorios de anticuerpo anti-palivizumab en un niño después de la segunda dosis de palivizumab que descendieron a niveles no detectables en la quinta y séptima dosis.

Experiencia Postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con la terapia con palivizumab. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición a Palivizumab (ver también **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune

Anafilaxia, shock anafiláctico (en algunos casos se han reportado muertes)

Trastornos del sistema nervioso

Convulsión

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Urticaria

El esquema de tratamiento con palivizumab y los eventos adversos se monitorizaron en un grupo de aproximadamente 20,000 lactantes estudiados a través de un registro de cumplimiento del paciente, el programa REACH. De este grupo, 1250 lactantes enrolados recibieron 6 inyecciones, 183 lactantes recibieron 7 inyecciones y 27 lactantes recibieron 8 ó 9 inyecciones, cada uno respectivamente. Los eventos adversos observados en los pacientes luego de la sexta dosis o más a partir de este registro, así como a través de la vigilancia de rutina postcomercialización, fueron similares en cuanto a naturaleza y frecuencia, a aquellos observados después de las 5 dosis iniciales.

SOBREDOSIFICACION

En los estudios clínicos, tres niños recibieron una sobredosis de más de 15 mg/Kg. Estas dosis fueron 20.25 mg/Kg, 21.1 mg/Kg y 22.27 mg/Kg. No se identificaron consecuencias médicas en estos casos.

A partir de la experiencia postcomercialización, se han reportado sobredosis de hasta 85mg/Kg y en algunos casos fueron reportadas reacciones adversas que no difieren de las observadas con la dosis de 15 mg/Kg (ver REACCIONES ADVERSAS). En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente sea monitorizado por cualquier signo o síntoma de reacción o efectos adversos y que el tratamiento sintomático sea instituido inmediatamente.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Mecanismo de Acción

Palivizumab presenta actividad neutralizante e inhibitoria de la fusión contra VSR. Estas actividades inhiben la replicación del VSR en pruebas de laboratorio. Aunque en estudios de laboratorio puede aislarse cepas resistentes de VSR, palivizumab neutralizó un panel de aislados clínicos de VSR. Se ha demostrado que concentraciones séricas de palivizumab de aproximadamente 30 mcg/mL producen una reducción media de 99% en la replicación pulmonar de VSR en el modelo de la rata del algodón.

Se evaluó la actividad neutralizante in vivo del principio activo de palivizumab en un estudio aleatorio, controlado con placebo, de 35 pacientes pediátricos con intubación traqueal debido a enfermedad por VSR. En estos pacientes, palivizumab redujo significativamente la cantidad de VSR en el tracto respiratorio inferior en comparación con los pacientes control.

Farmacocinética

Formulación líquida

La farmacocinética y la seguridad de la formulación líquida y la formulación liofilizada de palivizumab, seguida de administración intramuscular de 15 mg por Kg, fueron comparadas en un estudio clínico cruzado de 153 infantes, de edad menor o igual a 6 meses, con historia de prematuridad (edad gestacional menor o igual a 35 semanas). Los resultados de este estudio indicaron que las concentraciones séricas medias de palivizumab fueron similares entre la formulación líquida y la formulación liofilizada y se demostró la bioequivalencia de las formulaciones líquida y liofilizada.

MICROBIOLOGÍA

Actividad antiviral

La actividad antiviral de palivizumab fue evaluada en un ensayo de microneutralización en el cual concentraciones incrementadas del anticuerpo fueron incubadas con VSR antes de la adición de células epiteliales humanas HEp-2.

Luego de la incubación por 4-5 días, el antígeno VSR fue medido en un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés). La titulación de neutralización (Concentración 50% efectiva [EC_{50}] se expresa como la concentración de anticuerpo que es requerida para reducir la detección del antígeno de VSR en un 50%, comparado con células infectadas por el virus y sin tratamiento. Palivizumab mostró valores de la mediana de EC_{50} de 0.65 mcg por mL (media [desviación estándar] = 0.75 [0.53] mcg por mL; n=69, rango de 0.07-2.89 mcg por mL) y 0.28 mcg por mL (media [desviación estándar] =0.35 [0.23] mcg por mL; n=35, rango de 0.03-0.88 mcg por mL) contra aislados clínicos de VRS A y VRS B, respectivamente. La mayoría de los aislados clínicos de VSR que fueron examinados (n=96)

fueron recolectados de sujetos en los Estados Unidos y el resto de Japón (n=1), Australia (n=5) e Israel (n=2). Estos aislados codifican los polimorfismos de secuencia más comunes de VSR F que se encuentran entre los aislados clínicos alrededor del mundo.

Resistencia

Palivizumab se une a una región altamente conservada en el dominio extracelular de la proteína F madura de VSR, mencionado como el sitio antigénico II o sitio antigénico A, el cual abarca los aminoácidos 262 al 275. Todas las cepas mutantes de VSR que presentan esta resistencia a palivizumab han mostrado contener cambios en los aminoácidos en esta región de la proteína F.

Ninguna variación de secuencia polimórfica o no polimórfica conocida fuera del sitio antigénico A en la proteína F del VSR han demostrado proveer resistencia al VSR para la neutralización por palivizumab. Al menos una de las sustituciones asociadas a la resistencia a palivizumab, N262D, K272E/Q o S27F/L fue identificada en 8 de los 126 aislados clínicos de VSR de aquellos sujetos que fracasaron a la inmunoprofilaxis, resultando en una frecuencia de mutación combinada asociada a la resistencia, de 6.3%. Una revisión de los hallazgos clínicos reveló que no hay asociación entre los cambios en la secuencia del sitio antigénico A y la severidad de la enfermedad por VSR, en los niños bajo tratamiento de inmunoprofilaxis con palivizumab que desarrollaron enfermedad del tracto respiratorio inferior por VSR.

El análisis de 254 aislados clínicos de VSR que fueron colectados de sujetos sin tratamiento inmunoprofiláctico previo, revelaron sustituciones asociados con resistencia a Palivizumab en 2 (1 con N262D y 1 con S275F), que resultó en una frecuencia de mutación asociada con resistencia de 0.79%.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

En un estudio de reactividad cruzada en tejido humano, palivizumab biotinilado no se tiñó de manera específica en los más de 30 tejidos humanos de adultos y neonatos estudiados.

Los estudios de toxicidad aguda en tres especies, la rata Sprague Dawley, el mono cynomolgus y el conejo NZW, demostraron tolerancia en el sitio de inyección, así como ausencia de toxicidad sistémica específica.

Los datos de inmunogenicidad en los monos cynomolgus no mostraron generación de anticuerpos contra palivizumab.

En el modelo de la rata de algodón, se demostró que el pretratamiento con palivizumab reduce los títulos virales pulmonares medios (replicación) en un promedio de 99% a concentraciones séricas de aproximadamente 30 mcg/mL. No se observó aumento de la replicación viral a ninguna concentración, así como tampoco hubo un aumento en la inflamación pulmonar o histopatología a ninguna concentración de palivizumab examinada. Ninguna mutación de VSR escapó a la terapia, y la reinfección con VSR después de exposición a palivizumab no acrecentó los títulos virales (replicación) del VSR o la histopatología pulmonar resultante.

Se ha llevado a cabo estudios de unión y neutralización en aislados de VSR recolectados a nivel mundial, para determinar si palivizumab tiene especificidad para un amplio rango de subtipos. Más de 600 cepas aisladas, recolectadas en 19 países en los 5 continentes, han sido sometidas a análisis de unión y palivizumab se unió a todas las muestras. Se evaluó un subgrupo de más de 100 de estos aislados para neutralización por palivizumab, y todas las muestras fueron neutralizadas.

Carcinogénesis, Mutagénesis y daño a la Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis, mutagénesis ni de toxicidad reproductiva

ESTUDIOS CLÍNICOS

La seguridad y eficacia de palivizumab fueron evaluadas en un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo (estudio IMpact-RSV) de profilaxis de la enfermedad por VSR entre niños con nacimiento prematuro y niños con displasia broncopulmonar, y en un estudio aleatorio, doble ciego, controlado por placebo de profilaxis de la enfermedad por VSR, entre niños con enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa (estudio CHD). Los estudios clínicos

conducidos adicionalmente, luego de la aprobación inicial de palivizumab, han proveído datos adicionales sobre la seguridad y efectividad de la profilaxis de palivizumab para la prevención de enfermedades relacionadas a VSR, en poblaciones pediátricas similares.

Estudio IMpact-VSR

Este ensayo, llevado a cabo en 139 centros en los Estados Unidos, Canadá y el Reino Unido, estudió pacientes de 24 meses de edad o menores con displasia broncopulmonar (DBP) y pacientes prematuros (gestación de 35 semanas o menos) quienes tuvieron 6 meses de edad o menos al ingresar al estudio. Los pacientes con enfermedad cardiaca congénita no corregida fueron excluidos del enrolamiento. En este ensayo, 500 pacientes fueron aleatorizados para recibir cinco inyecciones mensuales de placebo y 1,002 pacientes fueron aleatorizados para recibir cinco inyecciones mensuales de 15 mg/Kg de palivizumab liofillzado. Los pacientes fueron aleatorizados en el estudio, y se les sometió a seguimiento con respecto a la seguridad y la eficacia durante 150 días. Noventa y nueve por ciento de todos los participantes completaron el estudio y 93% recibieron tas cinco inyecciones. El criterio de valoración primario fue la incidencia de hospitalización por VSR.

Las hospitalizaciones por VSR ocurrieron en 53 de 500 (10.6%) pacientes en el grupo placebo y 48 de 1002 (4.8%) pacientes en el grupo palivizumab, una reducción del 55% ($p<0.001$). Se observó reducción de las hospitalizaciones por VSR tanto en los pacientes enrolados con diagnóstico de DBP (34/266 [12.8%] del grupo placebo frente a 39/496 [7.9%] del grupo palivizumab) como en los pacientes enrolados con diagnóstico de prematuridad sin DBP (19/234 [8.1%] del grupo placebo frente a 9/506 [1.8%] del grupo palivizumab). Se observó reducción de las hospitalizaciones por VSR durante todo el transcurso de la estación de VSR.

Entre los criterios de valoración secundarios, la incidencia de admisión a la UCI durante la hospitalización por infección por VSR fue menor en los participantes que recibieron palivizumab (1.3%) que en aquellos que recibieron placebo (3.0%), pero no hubo diferencia en la duración media de atención en la UCI entre los dos grupos para pacientes que requirieron atención en la UCL En general, los datos no sugieren que la enfermedad por VSR fuese menos severa en los

pacientes que recibieron palivizumab y que requirieron hospitalización debido a infección por VSR que entre los pacientes que recibieron placebo y que requirieron hospitalización debido a infección por VSR. Palivízumab no alteró la incidencia ni la duración media de hospitalización para enfermedad respiratoria no causada por VSR o la incidencia de otitis media.

Infantes pretérmino y niños con enfermedad pulmonar crónica del prematuro (CLDP, por sus siglas en inglés)

Este estudio, conducido en 347 centros en Norte América, la Unión Europea y otros 10 países, estudió a pacientes de edad menor o igual a 24 meses con CLDP y pacientes con nacimiento prematuro (edad de gestación menor o igual a 35 semanas) que fueran de edad igual o menor a 6 meses al entrar al estudio. Fueron excluidos de participar en este estudio, aquellos pacientes con enfermedad cardiaca congénita hemodinámicamente significativa y fueron evaluados en un estudio separado. En este estudio, los pacientes fueron agrupados aleatoriamente para recibir cinco inyecciones mensuales de 15 mg/Kg de palivizumab líquido (N=3306) usados como control activo para un anticuerpo monoclonal investigacional (N=3329). Los sujetos fueron monitorizados durante 150 días para evaluar la seguridad y eficacia. Noventa y ocho por ciento de los sujetos que recibían palivizumab, completaron el estudio y 97% recibieron las cinco inyecciones. El criterio de valoración primario fue la incidencia de hospitalización por VSR.

Las hospitalízaciones por VSR ocurrieron en 62 de 3306 (1.9%) de los pacientes en el grupo de palivizumab. La tasa de hospitalizaciones por VSR en los pacientes que participaron y que presentaban un diagnóstico de CLDP fue 28/723 (3.9%) y en los pacientes que participaron y presentaban un diagnóstico de prematuridad sin CLDP fue 34/2583 (1.3%).

Estudio CHD (Enfermedad Cardiaca Congénita)

Este ensayo, llevado a cabo en 76 centros en los Estados Unidos, Canadá, Francia, Alemania, Polonia, Suecia y el Reino Unido, estudió pacientes de 24 meses de edad o menos con CHD hemodinámicamente significativa. En este ensayo, 648 pacientes fueron aleatorizados para recibir cinco inyecciones mensuales de placebo y 639 pacientes fueron aleatorizados para recibir cinco inyecciones mensuales de 15 mg/Kg de palivizumab liofilizado. El ensayo se llevó a cabo durante

cuatro estaciones consecutivas de VSR. Se estratificó a los participantes según la lesión cardiaca (cianótica frente a otra) y se les sometió a seguimiento con respecto a la seguridad y la eficacia durante 150 días. Noventa y seis por ciento (96%) de todos los participantes completaron el estudio y 92% recibieron las cinco inyecciones. El criterio de valoración primario fue la incidencia de hospitalización por VSR.

Las hospitalizaciones por VSR ocurrieron en 63 de 648 (9.7%) pacientes en el grupo placebo y 34 de 639 (5.3%) pacientes en el grupo palivizumab, una reducción del 45% (p=0.003), La reducción de las hospitalización por VSR fue consistente a lo largo del tiempo, a través de las regiones geográficas, a través de la estratificación según la lesión cardiaca anatómica (cianótica frente a otra), y dentro de los subgrupos de niños definidos por sexo, edad, peso, raza y presencia de anticuerpo neutralizante de VSR al ingreso del estudio. Los criterios secundarios de valoración de eficacia que mostraron reducciones significativas en el grupo palivizumab comparado con placebo, incluyeron días totales de hospitalización por VSR (reducción del 56%1 p=0.003) y días totales con VSR con aumento de oxígeno suplementario (reducción del 73%, p=0.014).

Estudio CHD 2

Este estudio, llevado a cabo en 162 centros de Norte América, la Unión Europea y otros 4 países durante dos temporadas de VSR, estudió a pacientes de edad menor o igual a 24 meses, con CHD hemodinámicamente significativa. En este estudio, los pacientes fueron agrupados aleatoriamente para recibir cinco inyecciones mensuales de 15 mg/Kg de palivizumab líquido (N=612) usado como control activo para un anticuerpo monoclonal investigacional (N=624). Los sujetos fueron estratificados según lesión cardiaca (cianóticos vs. Otros) y fueron monitorizados durante 150 días para evaluar la seguridad y eficacia. Noventa y siete por ciento de todos los sujetos que recibieron palivizumab completaron el estudio y el 95% recibieron las cinco inyecciones. El criterio de valoración primario fue la incidencia de hospitalización por VSR. La incidencia de hospitalización por VSR fue de 16 de 612 (2.6%) en el grupo de palivizumab.

Estudio CHD Postcomercialización

Un estudio postcomercialización, retrospectivo, observacional, de cohortes no intervencionista se llevó a cabo en niños con enfermedad cardiaca congénita hemodinámicamente significativa (HSCHD por sus siglas en inglés) en 32 sitios en 10 países europeos (Austria, Bélgica, Francia, Alemania, Italia, Noruega, Polonia, Eslovenia, España y Reino Unido). Los niños con HSCHD que tenían menos de 24 meses de edad cuando la primera dosis de Synagis liofilizado fue administrada (N = 1009) fueron comparados respecto a la ocurrencia de eventos adversos primarios graves (PSAEs, por sus siglas en inglés) durante un período de observación de 8 meses con una cohorte histórica similar de niños a los que también se les diagnosticó HSCHD pero que no recibieron Synagis liofilizado durante los primeros 24 meses de vida (N = 1009). Los niños fueron agrupados por edad, tipo de lesión cardíaca, y si habían tenido cirugía cardíaca correctiva previa. Los eventos adversos primarios graves - PSAEs - se definen como Eventos Adversos Serios - SAE - de infección, arritmia y muerte.

Los eventos adversos primarios graves (PSAEs) relacionados con infección durante el periodo de revisión de 8 meses, se reportaron a una tasa significativamente menor en los niños que recibieron profilaxis (27,8% [281/1009]) en comparación con los niños a los cuales no se les aplicó la profilaxis (32,6% [329/1009]) (P = 0,023). La incidencia de PSAEs relacionados con arritmia, fue un 4,1% (41/1009) en los niños que recibieron profilaxis y el 3,9% (39/1009) en los niños a los que no se les aplico profilaxis (P> 0,100). La incidencia de muerte por los PSAEs fue numéricamente inferior en los niños que habían recibido profilaxis (0,9% [9/1009]) en comparación con los niños que no recibieron profilaxis, 1,0% [10/1009]). Los resultados del estudio indican que no hay mayor riesgo de infecciones graves, arritmias graves, o muerte en los niños con HSCHD asociados con la profilaxis con Synagis liofilizado en comparación con los niños que no recibieron profilaxis

Estudio de Dosis Prolongada

Un estudio de etiqueta abierta, prospectivo de seguridad y farmacocinética, examinó la seguridad, tolerancia y farmacocinética de palivizumab cuando se administró hasta por 7 meses en Arabia Saudita, una región subtropical donde la temporada de VSR reportada es frecuentemente más

prolongada que en países de clima templado. Dieciocho niños pretérmino (gestación menor de 34 semanas), cuyas edades oscilaron de recién nacido a 29 semanas, con o sin enfermedad pulmonar crónica (CLD por sus siglas en inglés), considerados en riesgo de contraer infección por VSR, y sin tratamiento previo con palivizumab, fueron incluidos en el estudio. Palivizumab liofilizado 15 mg/Kg fue inyectado una vez al mes, hasta por 7 meses durante la temporada de VSR.

Los niveles de Palivizumab en los estudios de dosis extendidas fueron comparables con aquellos alcanzados en el estudio IMpact-VSR. No se observaron elevaciones significativas en el título de anticuerpos antipalivizumab.

PRESENTACIÓN COMERCIAL

Formulación líquida

Vial de uso único de palivizumab: vial de vidrio tipo I, de 3 mL de capacidad, transparente, incoloro, con tapón y sello tipo flip-off, que contiene 0.5 mL de solución de palivizumab para inyección, con una concentración de 100 mg/mL.

Vial de uso único de palivizumab: vial de vidrio tipo I, de 3 mL de capacidad, transparente, incoloro, con tapón y sello tipo flip-off, que contiene 1 mL de solución de palivizumab para inyección, con una concentración de 100 mg/mL.

El tapón de goma que se utiliza para sellar los viales de Synagis no está hecho con látex de caucho natural

ALMACENAMIENTO

Almacenar entre 2-8°C.
Mantener en el envase original.
No emplear después de la fecha de vencimiento.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Importado y Distribuido en Colombia por:
AstraZeneca Colombia S.A.S

Bogotá, Colombia

Importado y Distribuido en Ecuador por:

Dyvenpro Venta y Distribución de Productos S.A.

Guayaquil- Ecuador

Advertencia:

Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

Venta bajo Receta médica

TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Importado y Distribuido en Venezuela por:

AstraZeneca Venezuela S.A.

Caracas, Venezuela.

RIF:J-30686639-6

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, Alemania

Acondicionado por:

AbbVie S.R.L., Campoverde di Aprilia, Italia

Medicamento Biológico Innovador

Venta con fórmula médica. Mantener fuera del alcance de los niños.

Mayor información Departamento Médico de AstraZeneca

Fecha de preparación de la versión: Marzo de 2023

Basada en CCDS02820117

IPP Clave: 1-2023

Versión en español: Doc ID-004569992 V1.0

Version en Ingles: Doc ID-004570017 V1.0

AstraZeneca Colombia SAS

MATPROM CO-11995. Prep: 06-2023.

Material dirigido al cuerpo médico.
Información aplicable a Colombia.
AstraZeneca Colombia SAS, Edificio NAOS Avenida Carrera 9 No. 101-67, Oficina 601, Bogotá, D.C., tel.: 3257200. En caso de evento adverso repórtelo en Colombia a la línea 018000111561 o el link https://aereporting.astrazeneca.com seleccionando el país. Link de Data Privacy para reporte de eventos adversos: https://bit.ly/2ZsHh5J.

Registros Sanitarios:

Synagis® 50mg/ 0.5mL INVIMA 2023MBT- 0016996-R1

Synagis® 100mg/ 1mL INVIMA 2023MBT-0016997-R1.

Mayor información Departamento Médico AstraZeneca Colombia.

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Nombre Genèrico:	PAMOATO DE PIRANTEL
Nombre Comercial:	PAMOATO DE PIRANTEL SUSPENSION 250 MG/5 ML
Concentraciòn:	250 MG/5 ML
Titular del Registro Sanitario:	GENFAR S.A
Fabricante(s):	FAREVA VILLA RICA S.A.S. SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
DATOS DEL PRINCIPIO ACTIVO	
Nombre Quimico Especifico:	PAOMATO: Pamoato PIRANTEL:1-Metil-2-[(E)-2-(2-tienil)vinil]-5,6-dihidro-4H-pirimidina
Formula Molecular:	C34H30N2O6S
Peso Molecular:	ALTO PESO MOLECULAR
No de CAS:	22204-24-6
DATOS DEL PRODUCTO TERMINADO	
Indicaciones:	ANTIHELMINTICO PARA INFECCIONES MIXTAS POR ASCARIS, TRICOCEFALOS Y OXIUROS.
Contraindicaciones:	HIPERSENSIBILIDAD A ALGUNO DE LOS COMPONENTES, EMBARAZO. ADMINISTRESE CON PRECAUCION A PACIENTES CON DAÑO EN LA FUNCION HEPATICA.
Condiciones de Almacenamiento:	MANTENGASE EN LUGAR SECO A TEMPERATURAS INFERIORES A 30ºC
Registro Sanitario:	INVIMA 2021M-008265-R4
Modalidad del Registro Sanitario:	FABRICAR Y VENDER
Vigencia del Registro Sanitario:	1/10/2026
Còdigo ATC:	P02CC01
Presentaciòn Comercial:	Frasco PEAD x 15 mL + tapa en polipropileno y banda de seguridad
Codigo CUM:	000025796-02
Vida Util:	2 AÑOS
Condiciòn de Venta:	CON FORMULA FACULTATIVA
Còdigo de Barras:	7702605181391
Elaborado por: Fecha:	Balmiro A. Canedo Barraza 12.09.2022

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Nombre Genèrico:	PIRANTEL
Nombre Comercial:	PIRANTEL TABLETAS X 250 MG
Concentraciòn:	250 MG
Titular (es) del Registro Sanitario:	GENFAR S.A.
Fabricante:	FAREVA VILLA RICA S.A.S.
DATOS DEL PRINCIPIO ACTIVO	
Nombre Quimico Especifico:	1-Metil-2-[(E)-2-(2-tienil)vinil]-5,6-dihidro-4H-pirimidina
Formula Molecular:	C11H14N2S
Peso Molecular:	206.31 g/mol
No de CAS:	15686-83-6
DATOS DEL PRODUCTO TERMINADO	
Indicaciones:	ANTIHELMINTICO PARA INFECCIONES MIXTAS POR ASCARIS, TRICOCEFALOS Y OXIUROS.
Contraindicaciones:	HIPERSENSIBILIDAD A ALGUNO DE LOS COMPONENTES, EMBARAZO. ADMINISTRESE CON PRECAUCION A PACIENTES CON DAÑO EN LA FUNCION HEPATICA.
Condiciones de Almacenamiento:	MANTENGASE EN LUGAR SECO A TEMPERATURAS INFERIORES A 30ºC
Registro Sanitario:	INVIMA 2019M-13477-R2
Modalidad del Registro Sanitario:	FABRICAR Y VENDER
Vigencia del Registro Sanitario:	9/12/2024
Còdigo ATC:	P02CC01
Presentaciòn Comercial:	CAJA POR 60 TABLETAS EN BLISTER PVC AMBAR/ALUMINIO.
Còdigo CUM:	019902915-01
Vida Util:	2 AÑOS
Condiciòn de Venta:	CON FORMULA FACULTATIVA
Còdigo de Barras:	7702605181384
Elaborado por:	Balmiro A. Canedo Barraza
Fecha:	28/02/2020

PENICILINA G BENZATÍNICA
1.200.000 U.I. - 2.400.000 U.I.

COMPOSICIÓN
Cada vial contiene Penicilina G Benzatínica de 1.200.000 U.I. y de 2.400.000 U.I.

FORMA FARMACÉUTICA
Polvo Estéril para Reconstituir a Suspensión Inyectable.

PRESENTACIÓN
LA PENICILINA G BENZATÍNICA de FARMALOGICA S.A se presenta en vial de vidrio transparente, en caja plegadiza por 10 frascos vial.

CONDICIÓN DE VENTA: Venta bajo prescripción médica.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Intramuscular (IM).

INDICACIONES
Antibiótico para el tratamiento de infecciones producidas por gérmenes sensibles a las penicilinas.

Las siguientes infecciones generalmente responden a la dosis adecuada de Penicilina G Benzatínica intramuscular:

- Infecciones leves a moderadas del tracto respiratorio superior por estreptococos sensibles.
- Infecciones venéreas como sífilis.
- Frambesia, bejel y pinta.
- Afecciones médicas en donde el tratamiento con Penicilina G Benzatínica está indicada como profilaxis: fiebre reumática o corea. La profilaxis con Penicilina G Benzatínica ha demostrado ser eficaz para prevenir la recurrencia de estas afecciones. También se ha utilizado como tratamiento profiláctico de seguimiento para la cardiopatía reumática y la glomerulonefritis aguda.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad a las Penicilinas y/o Cefalosporinas.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
No para uso intravenoso. No inyecte intravenosamente o administre con otras soluciones intravenosas. Ha habido informes de administración intravenosa de Penicilina G Benzatínica que se ha asociado con paro cardiorrespiratorio y muerte.

Se debe tener cuidado para evitar la administración intravenosa o intraarterial, o la inyección en o cerca de los principales nervios periféricos o vasos sanguíneos, ya que dicha inyección puede producir daño neurovascular.

Anafilaxia
Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafiláctica) grave y ocasional en pacientes con terapia de penicilina. Estas reacciones son más fáciles de ocurrir en individuos con historia de hipersensibilidad de penicilinas y/o historia de hipersensibilidad a múltiples alérgenos. Se han recibido informes de personas con historia de hipersensibilidad de penicilinas que han experimentado reacciones al ser tratados con cefalosporinas. Antes de iniciar la terapia con Penicilina G Benzatínica se debe hacer un interrogatorio cuidadoso respecto a las

reacciones de hipersensibilidad anteriores a las penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

Si ocurre una reacción alérgica, la Penicilina G Benzatínica debe descontinuarse y dar terapia apropiada. Las reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento de emergencia inmediato con epinefrina, oxigeno, esteroides y manejo de vías áreas, incluida la intubación, que también debe ser administrada según las indicaciones.

La penicilina debe usarse con precaución en individuos con antecedentes de alergias significativas y/o asma.

Enfermedad asociada a *Clostridium difficile*

La enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) se ha informado con el uso de muchos agentes antibacterianos, incluido Penicilina G Benzatínica. La CDAD puede variar en severidad desde diarrea leve hasta colitis fatal. Es importante considerar este diagnóstico en pacientes con diarrea o síntomas de colitis, colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico o perforación del colon posterior a la administración de cualquier agente antibacteriano. Se han informado que CDAD ocurre más de 2 meses después de la administración de agentes antibacterianos.

El tratamiento con agentes antibacterianos puede alterar la flora normal del colon y puede permitir el crecimiento excesivo de *Clostridium difficile*. El *C. difficile* produce toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo de CDAD. La CDAD puede causar morbilidad y mortalidad significativas, puede ser refractaria a la terapia antimicrobiana. Si se sospecha o confirma el diagnostico de CDAD, se deben iniciar las medidas terapéuticas apropiadas.

Los casos leves de CDAD generalmente responden a la interrupción de agentes antibacterianos no dirigidos contra *Clostridium difficile*. En casos moderados a graves, se debe considerar el manejo con líquidos y electrolitos, la suplementación de proteínas y el tratamiento con un agente antibacteriano clínicamente eficaz con *Clostridium difficile*. La evaluación quirúrgica debe instituirse según lo indicado clínicamente, ya que la intervención quirúrgica puede ser necesario en ciertos casos graves.

Método de Administración

No inyecte en o cerca de una arteria o nervio. La inyección en o cerca de un nervio puede resultar en daño neurológico permanente. La administración intravascular inadvertida, incluida la inyección intraarterial directa inadvertida inmediata adyacente a las arterias, de Penicilina G Benzatínica y otras preparaciones de penicilina ha provocado daño neurovascular grave, incluida mielitis transversa con parálisis permanente, gangrena que requiere amputación de dígitos y porciones más próximas de extremidades, necrosis y desprendimiento en y alrededor del sitio de inyección. Se han informado efectos adversos graves después de las inyecciones en las nalgas, los muslos y las áreas deltoides.

Otras complicaciones graves de sospecha de administración intravascular que se han reportado incluyen palidez inmediata, moteado o cianosis de la extremidad tanto distal como proximal al lugar de la inyección, seguida de formación de ampollas. Edema grave que

requiere fasciotomía del compartimento anterior y/o posterior en la extremidad inferior. Los efectos graves y las complicaciones descritas anteriormente han ocurrido con mayor frecuencia en bebes y niños pequeños. Se indica consulta inmediata con un especialista apropiado si existe evidencia de compromiso del suministro de sangre proximal o distal al sitio de la inyección. Se ha informado la presencia de fibrosis y atrofia del cuadríceps femoral después de inyecciones intramusculares repetidas de preparaciones de penicilina en el muslo anterolateral.

Organismos no susceptibles y superinfecciones
El uso prolongado de antibióticos puede provocar el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, incluidos los hongos. Si se produce una sobreinfección, se deben tomar las medidas adecuadas.

Infecciones estreptocócicas. En las infecciones estreptocócicas, la terapia debe ser suficiente para eliminar el organismo, de lo contrario se pueden producir secuelas de la enfermedad estreptocócica. Los cultivos deben tomarse después de completar el tratamiento para determinar si se han erradicado los estreptococos.

Susceptibilidad/Resistencia: Es poco probable que la prescripción de Penicilina G Benzatínica en ausencia de una infección bacteriana probada o fuertemente sospechosa proporciones beneficios al paciente y pone en riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

Pruebas de función sanguínea y renal
En la terapia prolongada con penicilinas y particularmente con programas de dosis altas, se recomienda la evaluación periódica de los sistemas renal y hematopoyético. Se debe proporcionar terapia de reemplazo de líquidos, electrolitos y proteínas cuando esté indicado.

Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal.

Ancianos (> 65 años)
Los estudios clínicos de Penicilina G Benzatínica no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica informa que no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos. Se sabe que este medicamento se excreta sustancialmente por el riñón y el riesgo de reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes ancianos tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis, y puede ser útil para monitorear la función renal.

<u>Cada vial es exclusivamente para uso único</u>

INTERACCIONES

La Tetraciclina, un antibiótico bacteriostático, puede antagonizar el efecto bactericida de la Penicilina y debe evitarse el uso concomitante de estos fármacos.

La administración simultánea de Penicilina y Probenecid aumenta y prolonga los niveles séricos de penicilina al disminuir el volumen aparente de distribución y ralentizar la tasa de excreción al inhibir competitivamente la secreción tubular renal de penicilina.

Incompatibilidades

La Penicilina G Benzatínica no debe mezclarse con otros medicamentos.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Fertilidad No se han realizado estudios de fertilidad en humanos.

Los estudios de reproducción realizados en ratones, ratas y conejos no mostraron efectos nocivos sobre la fertilidad.

Embarazo: No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que demuestran de manera concluyente que se puedan excluir los efectos nocivos de este medicamento en el feto. Las penicilinas atraviesan fácilmente la placenta y el efecto, si lo hay, en el feto no se conoce. Aunque generalmente se considera seguro, Penicilina G Benzatínica debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Lactancia: Penicilina G Benzatínica se excreta en la leche materna y se han observado efectos en recién nacidos/niños lactantes de mujeres tratadas con este medicamento.

No hay datos suficientes sobre los efectos de Penicilina G Benzatínica en recién nacidos/niños, se debe tener en cuenta la posibilidad de sensibilización o interferencia con la flora intestinal.

La lactancia materna debe suspenderse si se desarrolla diarrea, candidiasis o erupción cutánea en los niños. La lactancia puede reanudarse 24 horas después de suspender el tratamiento.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos realizados en ratón, rata y conejo no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Se recomiendan las siguientes dosis:

Infección estreptocócica (grupo A) de vías aéreas superiores (por ejemplo, faringitis):

Adultos: Una dosis única de 1.200.000 U.I.

Niños mayores: una dosis única de 900.000 U.I.

Lactantes y niños con peso menor de 27 kg (60 lb): una dosis única de 300.000 a 600.000 U.I.

Infecciones venéreas:

Sífilis
Primaria, secundaria y latencia temprana: 2.400.000 I.U. (1 dosis).
Sífilis tardía (terciaria y neurosífilis): 2.400.000 I.U. a intervalos de 7 días, en total 3 dosis.

Congénita, niños menores de 2 años de edad: 50.000 unidades/kg de peso corporal.

Niños de 2-12 años de edad: Ajustar la dosis con base en el esquema posológico para adultos.

Frambesia, bejel y pinta:
Una inyección de 1.200.000 U.I.

Profilaxis para fiebre reumática y glomerulonefritis:
Después del cuadro agudo se recomienda la administración intramuscular de penicilina G benzatínica a los niños y adultos en una dosis de 1.200.000 unidades una vez por mes o 600.000 unidades cada 2 semanas.

Pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada deben recibir una dosis seleccionada en función de la gravedad de su infección y del aclaramiento de creatinina del paciente.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal, deberá ajustarse la dosis en función del grado de severidad de insuficiencia renal.

Dosis para adultos, adolescentes y niños según el aclaramiento de creatinina			
Aclaramiento creatinina en mL/min	100-60	50-10	<10
Creatinina sérica en mg %	0,8-1,5	1,5-8	15
Proporción de la dosis diaria normal de Penicilina G Benzatínica	100%	75%	20-50% (1-3 millones de U.I. / día máximo
Intervalo de dosis	En 1 única administración	En 1 única administración	En 2-3 únicas administraciones

Hemodiálisis
La Penicilina G Benzatínica se puede eliminar mediante hemodiálisis. No hay datos disponibles sobre la influencia de la diálisis en los niveles plasmáticos de bencilpenicilina. Por lo tanto, la decisión de tratar a los pacientes en diálisis con Penicilina G Benzatínica debe tomarse caso por caso.

Insuficiencia hepática
En casos muy graves de insuficiencia hepática y renal, puede haber un retraso en la degradación y excreción de penicilinas.

Forma de administración: Vía intramuscular profunda exclusivamente.

La inyección no debe administrarse en tejidos con flujo sanguíneo reducido.

Penicilina G Benzatínica debe ser administrado por vía intramuscular profunda en el cuadrante superior externo del glúteo mayor o en la región ventroglútea de Hochstetter, apuntando hacia la

cresta ilíaca o según el método de Hochstetter. La punción debe ser lo más perpendicular posible a la superficie de la piel. La inyección debe realizarse lo más lejos posible de los vasos más grandes. En cualquier caso, antes de la inyección, se debe realizar una aspiración y detener la inyección si sale sangre o hay dolor.

En los niños se recomienda como sitio de inyección, los músculos del muslo medio lateral (cuádriceps femoral). El músculo deltoides solo es adecuado si está bien formado. En este caso se debe prestar atención al nervio radial.

En bebés y niños pequeños, el área periférica del cuadrante superior externo de la región glútea debe usarse como área de inyección solo en casos excepcionales (por ejemplo, quemaduras generalizadas), para evitar lesiones del nervio ciático.

Para las preparaciones de depósito, aunque se recomienda no administrar más de 5 mL por sitio de inyección como límite de tolerancia, se puede administrar todo el vial en un mismo lugar. En caso de dolor excesivo puede dividirse el volumen en dos lugares de inyección.

La inyección debe administrarse lo más lentamente posible y solo con una presión suave. Evite frotar después de la inyección.

Se pueden producir reacciones locales graves durante la administración intramuscular, especialmente en niños pequeños. En la medida de lo posible, teniendo en cuenta las indicaciones terapéuticas y regímenes de programación y sopesando el equilibro beneficio-riesgo de los tratamientos, se deben considerar tratamientos alternativos como la terapia intravenosa con una penicilina adecuada.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han registrado casos de sobredosificación. Las penicilinas tienen una toxicidad mínima en humanos.

Niveles excesivos en sangre de penicilinas pueden corregirse por hemodiálisis.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos de este medicamento son, en general, transitorios y leves. En la mayor parte de los casos los efectos adversos son de origen alérgico y se manifiestan dermatológicamente. El perfil toxicológico de este fármaco es similar al del resto de las penicilinas, aunque las manifestaciones alérgicas son algo más frecuentes, en especial por vía parenteral.

Las reacciones adversas a partir de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización se encuentran listadas a continuación, según la clasificación de sistemas de órganos y su frecuencia que se clasifican de la siguiente manera: Muy frecuentes (≥1/10); Frecuentes (≥1/100 a <1/10); Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); Raras (≥1/10.000 a <1/1.000); Muy raras (<1/10.000) y Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Infecciones e infestaciones

Frecuente: Candidiasis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy rara: Eosinofilia, neutropenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia y

alteraciones de la coagulación. Prolongación del tiempo de sangrado y tiempo de protrombina.
No conocida: Anemia hemolítica, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico
Rara: Reacciones alérgicas: urticaria, angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, fiebre, articulaciones dolorosas, shock anafiláctico con colapso y reacciones anafilactoides (asma, lesión hemorrágica de la piel llamada púrpura, molestias gastrointestinales).
No conocida: Enfermedad del suero. Cuando se trata la sífilis, se puede producir una reacción denominada de Jarisch-Herxheimer, debido a la destrucción de bacterias, caracterizada por fiebre, escalofríos, síntomas generales y focales. Angioedema.

Trastornos del sistema nervioso
Rara: Neuropatía.
No conocida: Encefalopatía con insomnio, confusión, alucinaciones, convulsiones y estado epiléptico, mioclonía, y más raramente meningitis aséptica e hipertensión intracraneal benigna. Encefalopatía metabólica.

Trastornos gastrointestinales
Frecuente: Náuseas y diarrea.
Poco frecuente: Estomatitis, glositis, vómito.
Rara: Colitis pseudomembranosa, diarrea causada por *Clostridium difficile*.

Trastornos hepáticos
No conocida: Hepatitis, colestasis.

Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo:
Frecuente: Erupciones, exantemas, prurito.
No conocida: Pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), prurito, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, eritema.

Trastornos renales y urinarios
Rara: Nefropatía, nefritis intersticial, albuminuria, cilindruria y hematuria. Oliguria, anuria ocurrirían a altas dosis que generalmente desaparecerían a las 48 horas de terminar el tratamiento.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuente: Dolor y/o infiltrados en el punto de inyección.

Todo tratamiento antibacteriano que destruye ciertos gérmenes puede resultar en un desequilibrio de los microorganismos (bacterias/hongos) que se encuentran normalmente en el ser humano. Como consecuencia, podría aumentar el número de otras bacterias u hongos, lo que en casos raros precisa tratamiento.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantematosa generaliza aguda (AGEP) en asociación con el tratamiento con betalactámicos, incluidas penicilinas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de Penicilina G Benzatínica sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria es nula o insignificante.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antibacterianos para uso sistémico. Penicilinas sensibles a la betalactamasa.

Código ATC: J01 CE08.

Mecanismo de Acción: Penicilina G Benzatínica es un antibiótico betalactámico, con acción bactericida. Actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana, durante la fase de crecimiento. Es activa frente a la mayoría de las bacterias aeróbicas, Gram-positivos y Gram-negativos, así como frente a algunos bacilos Gram-positivos, aeróbicos y anaeróbicos. También es activa frente a la mayor parte de las espiroquetas. Es un precursor químico de la bencilpenicilina.

La bencilpenicilina inhibe la última etapa de la unión cruzada en la producción del peptidoglucano por unión e inactivación de las transpeptidasas, proteínas que se unen a la penicilina en la cara interna de la membrana celular bacteriana. Sin embargo, no se sabe aún si otras etapas precoces de la síntesis de la pared celular pueden también inhibirse. Otros mecanismos involucrados incluyen la lisis bacteriana por inactivación de los inhibidores endógenos de las autolisianas bacterianas**.**

Mecanismos de resistencia conocidos y resistencia cruzada: La resistencia a la penicilina y a otros betalactámicos puede producirse por cuatro mecanismos:

- Destrucción del antibiótico por la betalactamasa. Es el mecanismo de resistencia más común.
- Error del antibiótico al penetrar en la membrana externa de las bacterias gram negativas para alcanzar las PBP (proteínas que se unen a la penicilina).
- Flujo de salida del fármaco a través de la membrana externa de las bacterias gramnegativas
- Unión del antibiótico de baja afinidad a las PBP.

Microbiología

La prevalencia de resistencia adquirida para una especie puede variar según la geografía y tiempo. Por lo tanto, es útil disponer de información sobre la prevalencia de resistencia local, especialmente para el tratamiento de infecciones graves. Si es necesario, puede ser conveniente asesoramiento especializado cuando el interés por el medicamento es cuestionado a nivel de prevalencia de la resistencia local, ciertos tipos de infecciones, especialmente las graves, o ineficaces durante el tratamiento, situaciones para las cuales debe hacerse un diagnóstico microbiológico e identificar la bacteria y la sensibilidad a bencilpenicilina.

Microorganismos sensibles y con sensibilidad intermedia:

Grampositivos aerobios: *Bacillus anthracis, Corynebacterium diphtheriae, Haemolytic streptococci* (incluyendo *Streptococcus pyogenes*), *Listeria monocytogenes, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridans*.

Gramnegativos aerobios: *Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida*.

Anaerobios: *Actinomyces israellii; Fusobacterium nucleatum* y *Fusobacterium necrophorum*;

Bacilos formadores de esporas Gram-positivos (incluyendo *Clostridium tetani* y *Clostridium perfringens* (*welchii*)); Cocos Gram-positivos (incluyendo *peptostreptococcus*)
Otros microorganismos: *Borrelia bugdorferi*; *Capnocytophaga canimorosus*; *Leptospirae*; *Streptobacillus moniliformis* y *spirrillum minus*; *Treponema pallidum*.

Especies intrínsecamente resistentes:
La mayoría de cepas de *Staphylococcus aureus* son en la actualidad resistentes a la bencilpenicilina. Se ha observado un aumento de casos de *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad reducida o resistencia completa a la bencilpenicilina. Se han identificado cepas de *Neisseria meningitidis* con sensibilidad reducida a la bencilpenicilina. La *Neisseria gonorrhoeae* productora de penicilinasa está ampliamente extendida; la reducida sensibilidad del gonococo a la bencilpenicilina puede también ser el resultado de alteraciones en sus proteínas de unión a la penicilina. La mayoría de cepas de *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) son ahora resistentes.

FARMACOCINÉTICA
Absorción: La Penicilina G Benzatínica tiene una baja solubilidad y, por lo tanto, el fármaco se libera lentamente en los sitios de inyección intramuscular. Se hidroliza a penicilina G. Esta combinación de hidrólisis y absorción lenta da como resultado niveles séricos en sangre mucho más bajos pero más prolongados que otras penicilinas parenterales.

Distribución: La Penicilina G Benzatínica forma un depósito tisular. Pasa a torrente circulatorio muy lentamente y se hidroliza a bencilpenicilina, proporcionando niveles séricos bajos y muy prolongados. La concentración máxima plasmática se alcanza entre las 12- 48 horas. Aproximadamente un 60% se une a proteínas plasmáticas. Es ampliamente distribuida por todos los tejidos del organismo, especialmente si están inflamados. Atraviesa en pequeña proporción la barrera hematoencefálica, y en mayor cantidad la placentaria.

Eliminación: Bencilpenicilina se metaboliza en el hígado en grado limitado y su derivado ácido penicilóico se ha recuperado en la orina. La eliminación se produce en gran parte (50 - 80%) de forma inalterada a través de los riñones (85 - 95%), como resultado de filtración glomerular y secreción tubular activa; en menor medida, se produce excreción biliar (alrededor del 5%).

En adultos con función renal normal la semivida es de 0,4-0,9 horas. En pacientes con insuficiencia renal las concentraciones plasmáticas pueden ser superiores y las semividas más prolongadas.

MODO DE USO Y ALMACENAMIENTO:
Producto sin reconstituir: Mantenga el medicamento en condiciones normales de almacenamiento.

Descripción: Polvo cristalino blanco e inodoro.

Después de reconstituido: Para reconstituir, adicionar 4 mL de agua estéril al vial de Penicilina G Benzatínica 1.200.000 U.I. y 5 mL de agua estéril al vial de Penicilina G Benzatínica 2.400.000 U.I. y agitar hasta disolver.

FARMALOGICA
NIT 830.057.982-4

Aplíquese inmediatamente la suspensión después de reconstituir. Descartar el sobrante.

Almacenamiento: Consérvese a temperaturas no mayores de 30°C en su envase y empaque original.

VIDA ÚTIL DEL PRODUCTO: 36 meses
Penicilina G Benzatínica 1.200.000 U.I.

VIDA ÚTIL DEL PRODUCTO: 36 meses
Penicilina G Benzatínica 2.400.000 U.I.

Titular y fabricante
FARMALOGICA S.A.

INVIMA 2023M-0014375-R2: Penicilina G Benzatínica 1.200.000 U.I.

Titular y Envasador
FARMALOGICA S.A.

INVIMA 2019M-0001538-R2: Penicilina G Benzatínica 2.400.000 U.I.

Carrera 44 # 20A - 38
BOGOTÁ - COLOMBIA

Fecha de Actualización: Julio de 2023

FARMALOGICA
NIT 830.057.982-4

BIBLIOGRAFÍA

INVIMA. (2019). *Comisión Revisora. Sala Especializada de Medicamentos.* Acta No 11 de 2019. 3.1.13.2 . Obtenido de https://www.invima.gov.co/documents/20143/1192610/Acta-No-11-de-2019-SEM.pdf/c2597cd2-cd7d-c908-7e34-06a7b4658c45?t=1559832019190

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (octubre de 2021). *FICHA TECNICA* 53848. Obtenido de https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/55835/FT_55835.html

U.S. National Library of Medicine. (08 de octubre de 2021). *DRUG LABEL INFORMATION*. Obtenido de https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=012d46f1-d0a0-4676-a879-cd320297ab16

FARMALOGICA
NIT 830.057.982-4

PENICILINA G BENZATÍNICA 1.200.000 U.I. - 2.400.000 U.I.



Antibiótico Betalactámico
Grupo: Penicilina.

COMPOSICIÓN

Cada vial contiene Penicilina G Benzatínica de 1.200.000 U.I. y de 2.400.000 U.I.

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo Estéril para Reconstituir a Suspensión Inyectable.

PRESENTACIÓN

LA PENICILINA G BENZATÍNICA de **FARMALOGICA S.A** se presenta en vial de vidrio transparente, en caja plegadiza por 10 frascos vial.

CONDICIÓN DE VENTA: Venta bajo prescripción médica.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Intramuscular (IM)

INDICACIONES

Antibiótico para el tratamiento de infecciones producidas por gérmenes sensibles a las Penicilinas.

Las siguientes infecciones generalmente responden a la dosis adecuada de Penicilina G Benzatínica intramuscular:

- Infecciones leves a moderadas del tracto respiratorio superior por estreptococos sensibles
- Infecciones venéreas como sífilis
- Frambesia, bejel y pinta
- Afecciones médicas en donde el tratamiento con Penicilina G Benzatínica está indicada como profilaxis: fiebre reumática o corea. La profilaxis con Penicilina G Benzatínica ha demostrado ser eficaz para prevenir la recurrencia de estas afecciones. También se ha utilizado como tratamiento profiláctico de seguimiento para la cardiopatía reumática y la glomerulonefritis aguda.

CONTRAINDICACIONES

Este medicamento está contraindicado en pacientes que han demostrado hipersensibilidad a las Penicilinas y/o Cefalosporinas.

Se debe realizar prueba de sensibilidad antes de su administración.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

No para uso intravenoso. No inyecte intravenosamente o administre con otras soluciones intravenosas. Ha habido informes de

administración intravenosa de Penicilina Benzatínica (Penicilina G Benzatina) que se ha asociado con paro cardiorespiratorio y muerte.

Se debe tener cuidado para evitar la administración intravenosa o intraarterial, o la inyección en o cerca de los principales nervios periféricos o vasos sanguíneos, ya que dicha inyección puede producir daño neurovascular.

Anafilaxia: Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafiláctica) grave y ocasional en pacientes con terapia de penicilina. Estas reacciones son más fáciles de ocurrir en individuos con historia de hipersensibilidad de penicilinas y/o historia de hipersensibilidad a múltiples alérgenos. Se han recibido informes de personas con historia de hipersensibilidad de penicilinas que han experimentado reacciones al ser tratados con cefalosporinas. Antes de iniciar la terapia con Penicilina Benzatínica se debe hacer un interrogatorio cuidadoso respecto a las reacciones de hipersensibilidad anteriores a las penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

Si ocurre una reacción alérgica, la Penicilina Benzatínica debe descontinuarse y dar terapia apropiada. Las reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento de emergencia inmediato con epinefrina, oxigeno, esteroides y manejo de vías áreas, incluida la intubación, que también debe ser administrada según las indicaciones.

La penicilina debe usarse con precaución en individuos con antecedentes de alergias significativas y/o asma.

Enfermedad asociada a Clostridium difficile: La enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) se ha informado con el uso de muchos agentes antibacterianos, incluido Penicilina Benzatínica (Penicilina G Benzatina). La CDAD puede variar en severidad desde diarrea leve hasta colitis fatal. Es importante considerar este diagnóstico en pacientes con diarrea o síntomas de colitis, colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico o perforación del colon posterior a la administración de cualquier agente antibacteriano. Se han informado que CDAD ocurre más de 2 meses después de la administración de agentes antibacterianos.

El tratamiento con agentes antibacterianos puede alterar la flora normal del colon y puede permitir el crecimiento excesivo de *Clostridium difficile*. El *C. difficile* produce toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo de CDAD. La CDAD puede causar morbilidad y mortalidad significativas, puede ser refractaria a la terapia antimicrobiana. Si se sospecha o confirma el diagnostico de CDAD, se deben iniciar las medidas terapéuticas apropiadas.

Los casos leves de CDAD generalmente responden a la interrupción de agentes antibacterianos no dirigidos contra *Clostridium difficile*. En casos moderados a graves, se debe considerar el manejo con líquidos y electrolitos, la suplementación de proteínas y el tratamiento con un agente antibacteriano clínicamente eficaz con *Clostridium difficile*. La evaluación quirúrgica debe instituirse según lo indicado clínicamente, ya que la intervención quirúrgica puede ser necesario en ciertos casos graves.

Susceptibilidad/Resistencia: Es poco probable que la prescripción de Penicilina Benzatínica en ausencia de una infección bacteriana probada o

fuertemente sospechosa proporciones beneficios al paciente y pone en riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

Método de Administración:
No inyecte en o cerca de una arteria o nervio, La inyección en o cerca de un nervio puede resultar en daño neurológico permanente. La administración intravascular inadvertida, incluida la inyección intraarterial directa inadvertida inmediata adyacente a las arterias, de Penicilina Benzatínica (Penicilina G Benzatina) y otras preparaciones de penicilina ha provocado daño neurovascular grave, incluida mielitis transversa con parálisis permanente, gangrena que requiere amputación de dígitos y porciones más próximas de extremidades, necrosis y desprendimiento en y alrededor del sitio de inyección. Se han informado efectos adversos graves después de las inyecciones en las nalgas, los muslos y las áreas deltoides.

Otras complicaciones graves de sospecha de administración intravascular que se han reportado incluyen palidez inmediata, moteado o cianosis de la extremidad tanto distal como proximal al lugar de la inyección, seguida de formación de ampollas. Edema grave que requiere fasciotomía del compartimento anterior y/o posterior en la extremidad inferior. Los efectos graves y las complicaciones descritas anteriormente han ocurrido con mayor frecuencia en bebes y niños pequeños. Se indica consulta inmediata con un especialista apropiado si existe evidencia de compromiso del suministro de sangre proximal o distal al sitio de la inyección. Se ha informado la presencia de fibrosis y atrofia del cuadríceps femoral después de inyecciones intramusculares repetidas de preparaciones de penicilina en el muslo anterolateral.

Organismos no susceptibles y superinfecciones: El uso prolongado de antibióticos puede provocar el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, incluidos los hongos. Si se produce una sobreinfección, se deben tomar las medidas adecuadas.

Infecciones estreptocócicas. En las infecciones estreptocócicas, la terapia debe ser suficiente para eliminar el organismo, de lo contrario se pueden producir secuelas de la enfermedad estreptocócica. Los cultivos deben tomarse después de completar el tratamiento para determinar si se han erradicado los estreptococos.

Pruebas de función sanguínea y renal: En la terapia prolongada con penicilinas y particularmente con programas de dosis altas, se recomienda la evaluación periódica de los sistemas renal y hematopoyético. Se debe proporcionar terapia de reemplazo de líquidos, electrolitos y proteínas cuando esté indicado.

Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal.

Cada vial es exclusivamente para uso único

INTERACCIONES

- Metotrexato
- Benzonato de sodio; Fenilacetato de sodio
- Tetraciclinas
- Vacuna Tifoidea
- Anticonceptivos orales

- Warfarina
- Probenecid

Metotrexato: Las penicilinas pueden reducir la depuración renal del metotrexato. Se ha observado un aumento de las concentraciones séricas de metotrexato con toxicidad hematológica y gastrointestinal concomitante con la administración simultánea de dosis altas o bajas de metotrexato y penicilinas. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente mientras reciben esta combinación.

Benzonato de sodio; Fenilacetato de sodio: Los antibióticos que se someten a la secreción tubular, como penicilinas, pueden competir con la fenilacetilglutamina y el ácido hipúrico para la secreción tubular. La utilidad del benzoato de sodio; El fenilacetato de sodio se debe a la excreción de sus metabolitos. Un aumento en las concentraciones de metabolitos podría contribuir a un tratamiento fallido y al empeoramiento del estado clínico del paciente. Deben ser utilizados con precaución.

Tetraciclinas: Evite la administración conjunta de antibióticos de tetraciclina con penicilinas, ya que las tetraciclinas pueden interferir con la acción bactericida de las penicilinas.

Vacuna Tifoidea: Los antibióticos que poseen actividad bacteriana contra los organismos de la *salmonella typhi* pueden interferir con la respuesta inmunológica a la vacuna tifoidea viva. Permita que transcurran 24 horas o más entre la administración de la última dosis del antibiótico y la vacuna viva contra la fiebre tifoidea.

Anticonceptivos orales: Durante la administración de antibióticos a largo plazo, el riesgo de interacción del fármaco con los anticonceptivos orales es menos claro, pero se pueden recomendar métodos anticonceptivos alternativos o adicionales en determinadas circunstancias.

Warfarina: Su uso concomitante con muchos antibióticos, incluidas las penicilinas, puede aumentar el INR, lo que potencia el riesgo de hemorragia. Vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de sangrado. Además, puede ser necesario un mayor monitoreo del INR, especialmente durante el inicio y al suspender el antibiótico.

Probenecid: La administración de Penicilina y Probenecid aumenta y prolonga los niveles séricos de Penicilina al disminuir el volumen aparente de distribución y disminuir la tasa de excreción al inhibir de manera competitiva la secreción tubular renal de la Penicilina.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la Fertilidad No se han realizado estudios a largo plazo en animales con Penicilina Benzatínica (Penicilina G Benzatina).

Embarazo: No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que demuestran de manera concluyente que se puedan excluir los efectos nocivos de este medicamento en el feto. Las penicilinas atraviesan fácilmente la placenta y el efecto, si lo hay, en el feto no se conoce. Aunque generalmente se considera seguro, Penicilina Benzatínica (Penicilina G Benzatina) debe usarse

durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Lactancia: La penicilina G soluble se excreta en la leche materna. El efecto en el bebé, si lo hay, no se conoce. Se debe tener precaución cuando Penicilina Benzatínica (Penicilina G Benzatina) se administra a una mujer en periodo de lactancia.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Se recomienda las siguientes dosis:

- **Infección estreptocócica (grupo A) de vías áreas superiores (por ejemplo, faringitis)**

Adultos: Una dosis única de 1.200.000 U.I.
Niños mayores: una dosis única de 900.000 U.I.
Lactantes y niños con peso de 27kg (60 lb): una dosis única de 300.000 a 600.000 U.I.

- **Infecciones venéreas**

Sífilis:
Primaria, secundaria y latente temprana: 2.400.000 U.I. (1 dosis).
Tardía (terciaria): 2.400.000 U.I. a intervalos de 7 días, en total 3 dosis.
Congénita, niños menores de 2 años de edad: 50.000 unidades/kg/peso corporal

Niños de 2-12 años de edad: ajustar la dosis con base en el esquema posológico para adultos

- **Frambesia, bejel y pinta**

Una inyección de 1.200.000 U.I.

- **Profilaxis para fiebre reumática y glomerulonefritis**

Después del cuadro agudo se recomienda la administración intramuscular de Penicilina G Benzatínica a los niños y adultos en una dosis de 1.200.000 unidades una vez al mes o 600.000 unidades cada 2 semanas.

Ancianos (>65 años): En general, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardiaca y de la enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos. Se sabe que este medicamento se excreta sustancialmente por el riñón y el riesgo de reacciones toxicas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes ancianos tienen más posibilidades de tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis, y puede ser útil para monitorear la función renal.

SOBREDOSIFICACIÓN

La penicilina en sobredosis tiene el potencial de causar hiperirritabilidad neuromuscular o convulsiones.

En caso de sobredosis, suspenda el medicamento, trate sintomáticamente e instituya medidas de apoyo según sea necesario.

REACCIONES ADVERSAS

Al igual que con otras penicilinas, es probable que ocurran reacciones adversas de los fenómenos de sensibilidad, particularmente en individuos que previamente han demostrado hipersensibilidad a las penicilinas o en aquellos con antecedentes de alergia, asma, fiebre del heno o urticaria.

Al igual que con otros tratamientos para la sífilis, se han informado la reacción de Jarisch-Herzheimer.

Se han notificado las reacciones adversas con Penicilina G:

Reacciones de hipersensibilidad que incluyen las siguientes: erupciones cutáneas (dermatitis maculopapular a exfoliativa), eritema, celulitis, parestesia, urticaria, edema laríngeo, fiebre, eosinofilia; otras reacciones similares a la enfermedad del suero (incluyendo escalofríos, fiebre, edema, artralgia y postración); y anafilaxia incluyendo shock y muerte.

Nota: La urticaria, otras erupciones cutáneas y las reacciones similares a la enfermedad del suero pueden controlarse con antihistamínicos y, si es necesario, con corticosteroides sistémicos. Siempre que se produzcan tales reacciones, la penicilina G debe interrumpirse a menos que, según la opinión del médico, la afección que se está tratando sea potencialmente mortal y esté sujeta al tratamiento con Penicilina G.

Hematológica: anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia. Ha habido un informe de pancitopenia en un paciente anciano que recibió metotrexato y flucloxacilina concomitantes.

Neurológico: Neuropatía

Urogenital: Nefropatía.

Los siguientes eventos adversos se han asociado temporalmente con la administración parenteral de Penicilina G Benzatínica, aunque no se ha establecido necesariamente una relación causal:

Todo el cuerpo: Reacciones de hipersensibilidad que incluyen vasculitis alérgica, prurito, fatiga, astenia y dolor; agravación del desorden existente; dolor de cabeza.

Cardiovascular: paro cardíaco; hipotensión taquicardia; arritmia ventricular; palpitaciones; hipertensión pulmonar; embolia pulmonar; vasodilatación; reacción vasovagal; accidente cerebrovascular; síncope.

Gastrointestinal: nauseas, vómitos; sangre en las heces; necrosis intestinal.

Hemático y linfático: linfadenopatía.

Lugar de inyección: reacciones en el lugar de inyección que incluyen dolor, inflamación, protuberancia, absceso, celulitis, necrosis, edema, hemorragia, hipersensibilidad, atrofia, equimosis y ulcera cutánea.

Neurovasculares: incluyen calor, vasoespasmo, palidez, moteado, gangrena, entumecimiento de las extremidades, cianosis de las extremidades y daño neurovascular.

Metabólico: BUN elevado, creatinina y SGOT.

Musculoesquelético: trastorno articular; periostitis; exacerbación de la artritis; mioglobinuria; rabdomiólisis.

Sistema Nervioso: Nerviosismo; temblores mareo; somnolencia; Confusión; ansiedad; euforia; mielitis transversa; convulsiones coma.

Se notificó un síndrome manifestado por una variedad de síntomas del SNC, como agitación severa con confusión, alucinaciones visuales y

auditivas y temor de muerte inminente (síndrome de Hoigne) como se ha informado después de la administración de penicilina G procaína y, con menor frecuencia, después de la inyección de la combinación de penicilina G benzatina y penicilina G procaína. También pueden aparecer otros síntomas asociados con este síndrome, como psicosis, convulsiones, mareos, tinnitus, cianosis, palpitaciones, taquicardia y/o percepción anormal del gusto.

Respiratorio: hipoxia; apnea; disnea

Piel: Diaforesis.

Sentidos especiales: visión borrosa; ceguera.

Urogenital: vejiga neurogénica; hematuria; proteinuria; insuficiencia renal; impotencia; priapismo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA

Mecanismo de Acción

Antibiótico betalactámico, principalmente bactericida. Inhibe la tercera y última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana al unirse preferentemente a proteínas fijadoras de penicilinas (PBP) ubicadas dentro de la pared celular bacteriana. Las proteínas fijadoras de penicilinas son responsables de varios pasos en la síntesis de la pared celular y varían entre las diferentes especies bacterianas. Por lo tanto, la actividad intrínseca de la penicilina G, contra un organismo en particular, depende de su capacidad para acceder y unirse con la PBP necesaria. La capacidad de la penicilina G de interferir con la síntesis de la pared celular mediada por PBP conduce finalmente a la lisis celular. La lisis está mediada por enzimas autolíticas de la pared celular bacteriana (autolisinas).

Microbiología

Se ha demostrado in vitro que la Penicilina G Benzatínica es activa contra las siguientes bacterias:

Bacteria gram-positivas: Estreptococos beta-hemolíticos (grupo A, B, C, G, H, L y M).
Otros microorganismos: *Treponema pallidum*
Treponema carateum.

La eficacia depende esencialmente del tiempo durante el que la concentración del principio activo está por encima de la concentración inhibidora mínima (CIM) del microorganismo patógeno.

FARMACOCINÉTICA

La penicilina G Benzatínica tiene una solubilidad extremadamente baja y, por lo tanto, el fármaco se libera lentamente desde los sitios de inyección intramuscular. El fármaco se hidroliza a penicilina G. Esta combinación de hidrólisis y absorción lenta produce niveles séricos en sangre mucho más bajos, pero mucho más prolongados que otras penicilinas parenterales.

Este medicamento se distribuye a través de los tejidos del cuerpo en cantidades muy variables. Los niveles más altos se encuentran en los riñones con cantidades menores en el hígado, la piel y los intestinos. La penicilina G penetra en todos los demás tejidos y el fluido espinal en menor grado.

FARMALOGICA
NIT 830.057.982-4

Aproximadamente el 60% de la penicilina G está unida a la albúmina. La penicilina G penetra en las meninges inflamadas, pero solo se alcanzan niveles mínimos en el LCR después de su administración, lo que hace que la Penicilina G Benzatínica sea inaceptable para el tratamiento de la neurosífilis.

Después de la administración de Penicilina G Benzatínica, la eliminación ocurre durante un período prolongado de tiempo. La penicilina G se elimina rápidamente a través de la excreción tubular renal y se retrasa significativamente en pacientes con función renal disminuida. Las concentraciones de Penicilina en la orina pueden detectarse hasta 12 semanas después de una dosis única IM de 1.2 millones de unidades de Penicilina G Benzatínica.

MODO DE USO Y ALMACENAMIENTO:

Producto sin reconstituir: Mantenga el medicamento en condiciones normales de almacenamiento.

Descripción: Polvo cristalino blanco e inodoro.

Después de reconstituido: Para reconstituir, adicionar 4 mL de agua estéril al vial de Penicilina G Benzatínica 1.200.000 U.I. y 5 mL de agua estéril al vial de Penicilina G Benzatínica 2.400.000 U.I. y agitar hasta disolver. Aplíquese inmediatamente la suspensión después de reconstituir.

Almacenamiento: Almacenar a temperaturas no mayores de 30°C en su envase y empaque original.

VIDA ÚTIL DEL PRODUCTO: 36 meses
Penicilina G Benzatínica 1.200.000 U.I.

VIDA ÚTIL DEL PRODUCTO: 36 meses
Penicilina G Benzatínica 2.400.000 U.I.

Titular y fabricante
FARMALOGICA S.A.

INVIMA 2018M-0014375-R1: Penicilina G Benzatínica 1.200.000 U.I.

Titular y Envasador
FARMALOGICA S.A.

INVIMA 2019M-0001538-R2: Penicilina G Benzatínica 2.400.000 U.I.

Carrera 44 # 20A - 38
Bogotá D.C. COLOMBIA

Fecha de Actualización: Abril de 2022

BIBLIOGRAFÍA

ClinicalKey. (01 de Mayo de 2019). Ficha de medicamento, Penicillin G Benzathine.

INVIMA. (2018/2012). *Registro Sanitario Penicilina G Benzatínica 1.200.000 UI y Penicilina G Benzatínica 2.400.000 UI de Farmalogica S.A.*

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. ANSM. (Abril de 2018). RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT. *Benzathine Benzylpenicilline SANDOZ 1,2 MUI, poudre et solvant pour suspension injectable (IM).* Obtenido de http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60195156&typedoc=R&ref=R0319019.htm

New Zealand Data Sheet. (27 de marzo de 2018). *BICILLIN L-A® Benzathine Benzylpenicillin 1,200,000 Units/2.3mL suspension for injection*. Obtenido de https://medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/b/BicillinLAinj.pdf

U.S. National Library of Medicine. (07 de mayo de 2019). *BICILLIN L-A- penicillin g benzathine injection, suspension*. Obtenido de https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=012d46f1-d0a0-4676-a879-cd320297ab16

INVIMA. (2019). *Comisión Revisora. Sala Especializada de Medicamentos.* Acta No 11 de 2019. 3.1.13.2 . Obtenido de https://www.invima.gov.co/documents/20143/1192610/Acta-No-11-de-2019-SEM.pdf/c2597cd2-cd7d-c908-7e34-06a7b4658c45?t=1559832019190

FARMALOGICA
NIT 830.057.982-4

PENICILINA G SÓDICA
1.000.000 U.I.- 5.000.000 U.I.

COMPOSICIÓN
Cada frasco vial contiene Penicilina G Sódica equivalente a Penicilina G 1.000.000 U.I. y Penicilina G 5.000.000 U.I.

FORMA FARMACÉUTICA
Polvo Estéril para Reconstituir a Solución Inyectable.

PRESENTACIÓN
LA PENICILINA G SÓDICA de FARMALOGICA S.A se presenta en vial de vidrio transparente, en caja plegadiza por 10 frascos vial.

CONDICIÓN DE VENTA: Venta bajo prescripción médica.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Intravenosa (IV) / intramuscular (IM).

INDICACIONES
Infecciones producidas por gérmenes sensibles a las Penicilinas.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad a las Penicilinas y/o Cefalosporinas.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal.

Se debe realizar prueba de sensibilidad antes de su administración.

Advertencias:
Se han notificado reacciones graves ocasionales de hipersensibilidad mortales (anafilaxia) en pacientes en tratamiento con Penicilina. Aunque la anafilaxia es más frecuente después de la administración parenteral, ha ocurrido en pacientes con penicilinas orales. Estas reacciones son más propensas a ocurrir en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos.

Ha habido informes bien documentados de personas con antecedentes de hipersensibilidad a la Penicilina que han experimentado reacciones de hipersensibilidad graves cuando se les trata con Cefalosporinas. Antes de la terapia con Penicilina, se debe hacer una investigación cuidadosa sobre reacciones de hipersensibilidad previas a Penicilinas, Cefalosporinas y otros alérgenos. Si ocurre una reacción alérgica, se debe suspender el medicamento y tratar al paciente con la terapia adecuada. Las reacciones anafilactoides graves no se controlan con antihistamínicos solos y requieren medidas de emergencia como el uso inmediato de Epinefrina, Aminofilina, Oxígeno y Corticosteroides intravenosos.

Susceptibilidad/Resistencia
Desarrollo de bacterias resistentes a fármacos:
Es poco probable que la prescripción de Penicilina G Sódica en ausencia de una infección bacteriana probada o fuertemente sospechada o una indicación profiláctica, proporcione beneficios al paciente y corre el riesgo de desarrollar organismos resistentes.

Se ha informado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los

agentes antibacterianos, incluida la penicilina G sódica, y su gravedad puede variar desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon provocando un crecimiento excesivo de *C. difficile.*

Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxina provocan un aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias al tratamiento antimicrobiano y pueden requerir colectomía. Se debe considerar la DACD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Es necesario un historial médico cuidadoso ya que se ha informado que la DACD ocurre más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma CDAD, es posible que deba suspenderse el uso continuo de antibióticos no dirigidos contra *C. difficile.* Se debe instituir el manejo apropiado de líquidos y electrolitos, la suplementación de proteínas, el tratamiento con antibióticos de *C. difficile* y la evaluación quirúrgica según esté clínicamente indicado.

Precauciones:
Debe usarse con precaución en personas con antecedentes de alergias importantes y/o asma.

En terapia prolongada con penicilina y particularmente con pautas de dosificación altas, se recomienda la evaluación periódica de los sistemas renal y hematopoyético.

En las infecciones estreptocócicas, la terapia debe ser suficiente para eliminar el organismo (mínimo 10 días), de lo contrario pueden producirse las secuelas de la enfermedad estreptocócica. Se deben tomar cultivos una vez finalizado el tratamiento para determinar si se han erradicado los estreptococos.

En dosis altas (por encima de 10 millones de unidades), la Penicilina G Sódica para inyección intravenosa, debe administrarse lentamente debido a los efectos adversos del desequilibrio electrolítico por el contenido de sodio de la penicilina. Se debe evaluar el estado renal, cardíaco y vascular del paciente y, si se sospecha o se sabe que existe un deterioro de la función, se debe considerar una reducción en la dosis total. Se recomienda la evaluación frecuente del equilibrio electrolítico, de la función renal y hematopoyética durante la terapia cuando se utilizan dosis altas de Penicilina G Sódica.

En caso de sospecha de infecciones estafilocócicas, se deben realizar los estudios de laboratorio adecuados, incluidas las pruebas de susceptibilidad.

Cuando se tratan infecciones gonocócicas en las que se puede sospechar de sífilis primaria o secundaria, se deben realizar los procedimientos de diagnóstico adecuados, incluidos los exámenes en campo oscuro. En todos los casos en los que se sospeche una sífilis concomitante, se deben realizar pruebas serológicas mensuales durante al menos cuatro meses. Todos los casos de sífilis tratados con penicilina deben recibir exámenes clínicos y serológicos cada seis meses durante al menos dos o tres años.

Los medicamentos antibacterianos, incluida la Penicilina G Sódica, solo deben usarse para tratar

infecciones bacterianas. No tratan las infecciones virales (p. ej., el resfriado común). Cuando se prescribe Penicilina G Sódica para tratar una infección bacteriana, se debe informar a los pacientes que, aunque es común sentirse mejor al principio del tratamiento, el medicamento debe tomarse exactamente según las indicaciones. Saltarse dosis o no completar el ciclo completo de la terapia puede: (1) disminuir la efectividad del tratamiento inmediato y (2) aumentar la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no sean tratables con Penicilina G Sódica u otros medicamentos antibacterianos en el futuro.

La diarrea es un problema común causado por los antibióticos que generalmente termina cuando se suspende el antibiótico. A veces, después de comenzar el tratamiento con antibióticos, los pacientes pueden presentar heces líquidas y sanguinolentas (con o sin calambres de estómago y fiebre) incluso dos o más meses después de haber tomado la última dosis del antibiótico. Si esto ocurre, los pacientes deben comunicarse con su médico lo antes posible.

Cada vial es exclusivamente para uso único

INTERACCIONES

Antibacterianos bacteriostáticos (es decir, Cloranfenicol, Eritromicinas, Sulfonamidas o Tetraciclinas): Pueden antagonizar el efecto bactericida de la Penicilina y debe evitarse el uso concomitante de estos fármacos. Esto se ha documentado *in vitro*; sin embargo, la importancia clínica de esta interacción no está bien documentada.

Probenecid: Los niveles sanguíneos de Penicilina pueden prolongarse mediante la administración concomitante de Probenecid, que bloquea la secreción tubular renal de penicilinas.

Otros fármacos pueden competir con la Penicilina G por la secreción tubular renal y así prolongar la vida media sérica de la Penicilina. Estos medicamentos incluyen: Aspirina, Fenilbutazona, Sulfonamidas, Indometacina, Diuréticos Tiazídicos, Furosemida y Ácido Etacrínico.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: Efectos teratogénicos: Se han realizado estudios de reproducción en ratas, ratones y conejos que no han revelado la existencia de alteraciones de la fertilidad o de daños fetales debidos a la Penicilina G Sódica. La experiencia humana con la penicilina durante el embarazo, no ha demostrado evidencia alguna de efectos adversos en el feto. Sin embargo, no existen estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas que demuestren concluyentemente que puede excluirse el efecto adverso de este medicamento en el feto. El medicamento atraviesa la placenta. Dado que los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento sólo debería usarse en el embarazo cuando esto sea estrictamente necesario.

Lactancia: Las penicilinas se excretan en leche materna. Deben ser administradas con precaución a madres que estén amamantando.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la Fertilidad*:* No hay información disponible de estudios a largo plazo sobre carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad, por el uso de Penicilina.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

La Penicilina G Sódica inyectable, puede administrarse por vía intravenosa o intramuscular. Las recomendaciones de dosis habituales son las siguientes:

Pacientes Adultos:

Indicación clínica	Dosificación
Infecciones graves debidas a cepas susceptibles de estreptococos y estafilococos, empiema, neumonía, pericarditis, endocarditis y meningitis.	5 a 24 millones de unidades / día, dependiendo de la infección y su gravedad administradas en dosis igualmente divididas cada 4 a 6 horas.
Ántrax.	Mínimo 8 millones de unidades / día, cada 6 horas. Pueden requerirse dosis más altas dependiendo de la susceptibilidad del organismo.
Enfermedad cervicofacial.	1 a 6 millones de unidades / día.*
Enfermedad torácica y abdominal.	10 a 20 millones de unidades / día.*
Infecciones por clostridios: Botulismo (terapia complementaria a la antitoxina). Gangrena gaseosa (desbridamiento y/o cirugía según se indique). Tétanos (terapia complementaria a la inmunoglobulina humana contra el tétanos).	20 millones de unidades / día.*
Difteria (terapia complementaria a la antitoxina y para la prevención del estado de portador).	2 a 3 millones de unidades / día en dosis divididas por 10 a 12 días*.
Endocarditis por Erysipelothrix.	12 a 20 millones de unidades / día durante 4 a 6 semanas.*
Fusoespiroquetas (infecciones graves de la orofaringe, tracto respiratorio inferior y área genital)	5 a 10 millones de unidades / día.*
Meningitis.	15 a 20 millones de unidades / día durante 2 semanas.*
Endocarditis.	15 a 20 millones de unidades / día durante 4 semanas.*
Infecciones por Pasteurella incluyendo bacteriemia y meningitis.	4 a 6 millones de unidades / día durante 2 semanas.*
Fiebre de Haverhill, fiebre por mordedura de rata.	12 a 20 millones de unidades / día por 3 a 4 semanas.*
Sífilis (neurosífilis).	12 a 24 millones de unidades / día, como 2 a 4 millones de unidades cada 4 horas durante 10 a 14 días; muchos expertos recomiendan terapia adicional con Penicilina Benzatínica 2,4 millones de unidades IM semanalmente por 3 dosis después de la terminación de la terapia IV.
Meningitis meningocócica y/o septicemia.	24 millones de unidades / día como 2 millones de unidades cada 2 horas
Infecciones serias, tales como neumonía y endocarditis debidas a	150.000 unidades / kg / día divididas en dosis iguales cada 4 a 6 horas; la

Indicación clínica	Dosificación
cepas susceptibles de estreptococos (incluyendo *S. neumoniae*) y meningococos.	duración depende del organismo infectante y del tipo de infección.
Meningitis causada por cepas susceptibles de neumococos y meningococos.	250.000 unidades / kg / día divididas en dosis iguales cada 4 horas durante 7 a 14 días dependiendo de la infección organismo (dosis máxima de 12 a 20 millones de unidades / día).
Infecciones gonocócicas diseminadas (cepas sensibles a la penicilina).	**Artritis:** 100.000 unidades / kg / día repartida en 4 administraciones iguales durante 7 a 10 días. **Meningitis:** 250.000 unidades / kg / día repartida en administraciones iguales cada 4 horas durante 10 a 14 días. **Endocarditis:** 250.000 unidades / kg / día repartida en administraciones iguales cada 4 horas durante 4 semanas. La dosis máxima usual es de 20.000.000 unidades por día repartidas en administraciones iguales cada 4 a 6 horas.
Sífilis (congénita y neurosífilis) después del período neonatal.	200.000 a 300.000 unidades / kg / día (administrado como 50.000 unidades / kg cada 4 a 6 horas) durante 10 a 14 días.
Difteria (terapia adyuvante a la antitoxina y para la prevención del estado de portador).	150.000 a 250.000 unidades / kg / día en dosis iguales cada 6 horas durante 7 a 10 días.
Fiebre por mordedura de rata; Fiebre de Haverhill (con endocarditis causada por S. moniliformis).	150.000 a 250.000 unidades / kg / día en dosis iguales cada 4 horas durante 4 semanas.

(*) Debido a su corta vida media, la Penicilina G se administra en dosis divididas, generalmente cada 4 a 6 horas con la excepción de la meningitis/septicemia meningocócica, es decir, cada 2 horas.

Pacientes pediátricos:

Dosis habitual 50000 a 100000 unidades/kg/día, divididas en dosis iguales cada 4 a 6 horas.

Insuficiencia Renal: La Penicilina G es relativamente no tóxica y, por lo general, solo se requieren ajustes de dosis en casos de insuficiencia renal grave.

Los regímenes de dosificación recomendados son los siguientes:

- ***Aclaramiento de creatinina menor de 10 mL/min/1,73m²***; administre una dosis completa de carga (consulte las dosis recomendadas en las tablas anteriores) seguida de la mitad de la dosis de carga cada 8 a 10 horas.
- ***Aclaramiento de creatinina superior a 10 mL/min/1,73m²***; administre una dosis completa de carga (consulte las dosis recomendadas en las tablas anteriores) seguida de la mitad de la dosis de carga cada 4 a 5 horas.

Para la mayoría de las infecciones agudas, el tratamiento debe ser continuo por al menos 48 a 72 horas después de que el paciente se vuelve asintomático. La terapia de antibióticos para las infecciones estreptocócicas β-hemolíticas del

grupo A, deben ser por al menos 10 días para reducir el riesgo de fiebre reumática.

Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

SOBREDOSIFICACIÓN

Las manifestaciones de la sobredosis pueden ser neuropsíquicas, renales (cristaluria) y digestivas. El tratamiento es sintomático, particularmente controlando el equilibrio hidroelectrolítico. La bencilpenicilina sódica puede eliminarse mediante hemodiálisis.

REACCIONES ADVERSAS

La reacción de Jarisch-Herxheimer es una reacción sistémica, que puede ocurrir después del inicio de la terapia con Penicilina en pacientes con sífilis u otras infecciones por espiroquetas (es decir, enfermedad de Lyme y fiebre recurrente).

La reacción comienza de una a dos horas después del inicio de la terapia y desaparece dentro de las 12 a 24 horas. Se caracteriza por fiebre, escalofríos, mialgias, dolor de cabeza, exacerbación de lesiones cutáneas, taquicardia, hiperventilación, vasodilatación con rubor e hipotensión leve. La patogenia de la reacción de Herxheimer puede deberse a la liberación de la espiroqueta del pirógeno estable del huésped.

Reacciones hipersensibles: La incidencia informada de reacciones alérgicas a todas las penicilinas varía de 0,7 a 10 % en diferentes estudios. La sensibilización suele ser el resultado de un tratamiento previo con Penicilina, pero algunas personas han tenido reacciones inmediatas cuando se tratan por primera vez. En tales casos, se postula que la exposición previa a la Penicilina puede haber ocurrido a través de trazas presentes en la leche o las vacunas.

Clínicamente se observan dos tipos de reacciones alérgicas a la Penicilina: inmediatas y tardías:

- ***Reacciones inmediatas:*** Generalmente ocurren dentro de los 20 minutos de la administración y varían en severidad desde urticaria y prurito hasta edema angioneurótico, laringoespasmo, broncoespasmo, hipotensión, colapso vascular y muerte. Estas reacciones anafilácticas inmediatas son muy raras y generalmente ocurren después de la terapia parenteral, pero se han informado algunos casos de anafilaxia después de la terapia oral. Otro tipo de reacción inmediata, una reacción acelerada, puede ocurrir entre 20 minutos y 45 horas después de la administración y puede incluir urticaria, prurito, fiebre y, ocasionalmente, edema laríngeo.
- ***Reacciones tardías:*** Generalmente ocurren dentro de 1 a 2 semanas después del inicio de la terapia. Las manifestaciones incluyen síntomas similares a los de la enfermedad del suero, es decir, fiebre, malestar, urticaria, mialgia, artralgia, dolor abdominal y diversas erupciones cutáneas, que van desde erupciones maculopapulares hasta dermatitis exfoliativa.

Se ha observado dermatitis de contacto en personas que preparan soluciones de Penicilina.

Sistema gastrointestinal: Se ha notificado colitis pseudomembranosa que ocurre durante o después del tratamiento con Penicilina G. Pueden causar náuseas, vómitos, estomatitis, lengua negra o vellosa y otros síntomas de irritación gastrointestinal, especialmente durante la terapia oral.

Sistema hematológico: Las reacciones incluyen neutropenia, que se resuelve después de suspender la terapia con Penicilina; la anemia hemolítica Coombs positiva, una reacción poco común, ocurre en pacientes tratados con Penicilina G intravenosa en dosis mayores de 10 millones de unidades / día y que han recibido previamente grandes dosis del fármaco; y con grandes dosis de Penicilina, puede ocurrir una diátesis hemorrágica secundaria a la disfunción plaquetaria.

Metabólicas: Puede causar trastornos electrolíticos graves e incluso fatales cuando se administra por vía intravenosa en grandes dosis.

Sistema cardiovascular: Una dosis alta de Penicilina G Sódica puede provocar insuficiencia cardíaca congestiva debido a una ingesta alta de sodio.

Sistema nervioso: Se han informado reacciones neurotóxicas como hiperreflexia, contracciones mioclónicas, convulsiones y coma después de la administración de dosis intravenosas masivas; son más probables en pacientes con insuficiencia renal.

Sistema urogenital: El daño tubular renal y la nefritis intersticial se han asociado con grandes dosis intravenosas de Penicilina G. Las manifestaciones de esta reacción pueden incluir fiebre, exantema, eosinofilia, proteinuria, eosinofiluria, hematuria y aumento del nitrógeno ureico sérico. La interrupción de la Penicilina G da como resultado la resolución en la mayoría de los pacientes.

Reacciones locales: La flebitis y la tromboflebitis pueden ocurrir con la administración intravenosa.

El uso prolongado de antimicrobianos puede llevar al crecimiento excesivo de patógenos no susceptibles o una superinfección.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA

Grupo farmacológico Antibacterianos para uso sistémico, Antibacterianos betalactámicos, penicilinas.

Código ATC: J01CE01.

Mecanismo de Acción

Antibiótico betalactámico, principalmente bactericida. Inhibe la tercera y última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana al unirse preferentemente a proteínas de unión a Penicilina (PBP) específicas ubicadas dentro de la pared celular bacteriana. Las proteínas de unión a Penicilina son responsables de varios pasos diferentes en la síntesis de la pared celular y se encuentran en cantidades de varios cientos a varios miles de moléculas por célula bacteriana.
Las proteínas de unión a Penicilina varían entre las diferentes especies bacterianas. Por lo tanto, la actividad intrínseca de la Penicilina G, así como de otras penicilinas, contra un organismo en particular depende de su capacidad para acceder

y unirse a la PBP necesaria. Como todos los antibióticos betalactámicos, su capacidad para interferir con la síntesis de la pared celular mediada por PBP conduce finalmente a la lisis celular. La lisis está mediada por enzimas autolíticas de la pared celular bacteriana (es decir, autolisinas). La relación entre las PBP y las autolisinas no está clara, pero es posible que el antibiótico betalactámico interfiera con un inhibidor de la autolisina.

Microbiología

La Penicilina G es bactericida contra los microorganismos sensibles a la Penicilina durante la etapa de multiplicación activa. Actúa inhibiendo la biosíntesis del mucopéptido de la pared celular. No es activo contra las bacterias productoras de penicilinasa, que incluyen muchas cepas de estafilococos. La Penicilina G es muy activa *in vitro* frente a estafilococos (excepto cepas productoras de penicilinasa), estreptococos (grupos A, B, C, G, H, L y M), neumococos y Neisseria meningitidis. Otros organismos susceptibles *in vitro* a la Penicilina G son *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *clostridia*, especies de *Actinomyces*, *Spirillum minus*, *Streptobacillus monillformis*, *Listeria monocytogenes* y *leptospira*; *Treponema pallidum* es extremadamente susceptible.

FARMACOCINÉTICA

Tras una infusión intravenosa de Penicilina G, las concentraciones séricas máximas se alcanzan después de finalizar la infusión. En un estudio de diez pacientes a los que se administró una dosis única de Penicilina G intravenosa de 5 millones de unidades durante 3 a 5 minutos, las concentraciones séricas medias fueron de 400 mcg/mL, 273 mcg/mL y 3 mcg/mL a los 5 a 6 minutos, 10 minutos y 4 horas después de finalizar la inyección, respectivamente. En otro estudio, se administró Penicilina G intravenosa, 1 millón de unidades, en bolo durante 4 minutos o en infusión durante 60 minutos. La concentración sérica media después de ocho minutos de finalizar el bolo fue de 45 mcg/mL y en infusión fue de 14,4 mcg/mL.

La semivida sérica media en fase β de la Penicilina G administrada por vía intravenosa en diez pacientes con función renal normal fue de 42 minutos, con un intervalo de 31 a 50 minutos.

La eliminación de la Penicilina G en individuos normales se produce predominantemente por vía renal. La eliminación renal, que es extremadamente rápida, es el resultado de la filtración glomerular y del transporte tubular activo, predominando esta última vía. La recuperación urinaria es del 58 al 85% de la dosis administrada. En prematuros, neonatos y ancianos se ve afectado el aclaramiento renal de la penicilina; la semivida sérica de la Penicilina G se correlaciona inversamente con la edad y el aclaramiento de creatinina y oscila entre 3,2 horas en lactantes de 0 a 6 días y 1,4 horas en lactantes de 14 días o mayores.

El aclaramiento no renal incluye el metabolismo hepático y, en menor medida, la excreción biliar. Estas últimas vías adquieren mayor importancia con la insuficiencia renal.

La Penicilina G se distribuye en pulmón, hígado, riñón, músculo, hueso y placenta. En presencia de inflamación, los niveles de Penicilina en abscesos, oído medio, líquidos pleural,

peritoneal y sinovial son suficientes para inhibir la mayoría de las bacterias susceptibles. La penetración en el ojo, el cerebro, el líquido cefalorraquídeo (LCR) o la próstata es escasa en ausencia de inflamación. Con las meninges inflamadas, la penetración de la Penicilina G en el LCR mejora, de forma que la relación LCR/suero es del 2 al 6%. La inflamación también mejora su penetración en el líquido pericárdico.

En presencia de una función renal alterada, la semivida sérica en fase β de la Penicilina G se prolonga. Se observaron semividas séricas en fase β de una a dos horas en pacientes azotémicos con concentraciones séricas de creatinina < 3 mg/100 mL y de hasta 20 horas en pacientes anúricos. Se encuentra una relación lineal, incluyendo el rango más bajo de función renal, entre la constante de velocidad de eliminación sérica y el aclaramiento de creatinina.

En pacientes con función renal alterada, la presencia de insuficiencia hepática altera aún más la eliminación de la Penicilina G. En un estudio, las semividas séricas en dos pacientes anúricos (que excretaban <400 mL de orina/día) fueron de 7,2 y 10,1 horas. Un paciente totalmente anúrico con cirrosis hepática terminal tuvo una semivida de penicilina de 30,5 horas, mientras que otro paciente con anuria y enfermedad hepática tuvo una semivida sérica de 16,4 horas. La dosis de Penicilina G debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal grave, con modificaciones adicionales cuando la enfermedad hepática acompaña a la insuficiencia renal.

Se ha demostrado que la hemodiálisis reduce los niveles séricos de Penicilina G.

MODO DE USO Y ALMACENAMIENTO:

Producto sin reconstituir: Mantenga el medicamento en condiciones normales de almacenamiento.

Descripción: Polvo cristalino de color blanco a ligeramente amarillo.

Después de reconstituido: Para reconstituir, adicionar 4 mL de agua estéril para el vial de Penicilina G Sódica 1.000.000 UI y 5 mL de agua estéril para el vial de Penicilina G Sódica 5.000.000 UI y agitar hasta disolver.

Aplíquese inmediatamente después de reconstituir. Descartar la solución sobrante.

El producto es compatible con los siguientes diluyentes:

- Agua Estéril
- Cloruro de Sodio al 0,9%

Almacenamiento: Consérvese a temperaturas no mayores de 30°C en su envase y empaque original.

VIDA ÚTIL DEL PRODUCTO: 36 meses
Penicilina G Sódica 1.000.000 U.I

VIDA ÚTIL DEL PRODUCTO: 36 meses
Penicilina G Sódica 5.000.000 U.I

FARMALOGICA
NIT 830.057.982-4

Titular y fabricante
FARMALOGICA S.A.

INVIMA 2023M-0014213-R2: Penicilina G Sódica 1.000.000 U.I

INVIMA 2023M-0014212-R2: Penicilina G Sódica 5.000.000 U.I

Carrera 44 # 20A - 38
BOGOTÁ - COLOMBIA

Fecha de Actualización: Julio de 2023

FARMALOGICA
NIT 830.057.982-4

BIBLIOGRAFÍA

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. ANSM. (2021). *PENICILLINE G PANPHARM, poudre pour usage parentéral* - Résumé des caractéristiques du produit. Obtenido de: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60243544&typedoc=R

ClinicalKey. (2021). Ficha de medicamento, Penicillin G.pdf.

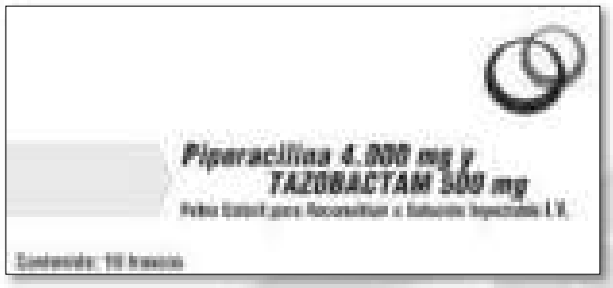
INVIMA. (2018). *Registro Sanitario Penicilina G Sódica 5.000.000 UI de Farmalogica S.A.*

INVIMA. (2020). *Comisión Revisora. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos.* Acta No 20 de 2020. 3.1.13.2.

U.S. National Library of Medicine. (2020). *PENICILLIN G SODIUM- penicillin g sodium injection, powder, for solution*. Obtenido de https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=23b6d4a3-b273-4e10-9da9-1376933fdbdf

FARMALOGICA
NIT 830.057.982-4

PIPERACILINA Y TAZOBACTAM 4,5g



Antibiótico Betalactámico
Grupo: Penicilina.

COMPOSICIÓN

Cada frasco vial contiene Piperacilina Sódica equivalente a Piperacilina 4000 mg y Tazobactam Sódico equivalente a Tazobactam 500 mg.

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo Estéril para Reconstituir a Solución Inyectable.

PRESENTACIÓN

La PIPERACILINA Y TAZOBACTAM de **FARMALOGICA S.A** se presenta en viales de vidrio transparente, en caja Plegadiza por 10 frascos vial.

CONDICIÓN DE VENTA: Venta bajo prescripción médica.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Intravenosa (IV).

INDICACIONES

Tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de 2 años de edad:

Adultos y adolescentes:

- Neumonía severa incluyendo neumonía nosocomial y asociada a ventilación.
- Infecciones del tracto urinario con complicaciones (incluyendo pielonefritis).
- Infecciones intraabdominales con complicaciones.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos con complicaciones (incluyendo infección por pie diabético).
- Tratamiento de pacientes con bacteremia asociada con, o con sospecha de estar asociada con, cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente.

Piperacilina y Tazobactam se puede usar para el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre con sospecha de origen infeccioso (bacteriano).

Niños (2- 12 años de edad):

- Infecciones intraabdominales con complicaciones Piperacilina y Tazobactam se puede usar para el manejo de niños neutropénicos con fiebre con sospecha de origen infeccioso (bacteriana).

Se deben considerar los lineamientos oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

CONTRAINDICACIONES

Piperacilina y Tazobactam está contraindicado en hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier otro agente antibacteriano tipo penicilina o a cualquiera de los excipientes. Antecedentes de reacción alérgica severa aguda a otros principios activos betalactámicos (p. ej. Cefalosporinas, Monobactam o Carbapenem).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Prescripción antibiótica adecuada: La selección de Piperacilina y Tazobactam para el tratamiento de un paciente individual debe considerar la idoneidad de usar una penicilina semisintética de amplio espectro fundamentado en factores tales como la gravedad de la infección y la prevalencia de resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados.

Reacciones graves de hipersensibilidad: Antes de iniciar el tratamiento con Piperacilina y Tazobactam, se debe interrogar cuidadosamente con respecto a reacciones previas de hipersensibilidad a las penicilinas, a otros agentes betalactámicos (por ejemplo cefalosporina, monobactam o carbapenem) y a otros alergenos. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente fatales (anafiláctica/anafilactoidea (incluyendo shock)) en pacientes que recibieron tratamiento con penicilinas incluyendo Piperacilina y Tazobactam.

Estas reacciones ocurren con mayor probabilidad en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alergenos. Las reacciones de hipersensibilidad graves requieren la interrupción del antibiótico y pueden requerir la administración de epinefrina y otras medidas de emergencia.

Colitis pseudomembranosa: La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos puede manifestarse por diarrea severa persistente, que puede ser potencialmente fatal. El inicio de los síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento antibacteriano. En estos casos, se debe suspender Piperacilina y Tazobactam.

Super infecciones: El tratamiento con Piperacilina y Tazobactam puede generar la aparición de organismos resistentes que podrían causar superinfecciones.

Leucopenia y neutropenia: Se pueden presentar leucopenia y neutropenia, especialmente durante un tratamiento prolongado. Por lo tanto, se debe efectuar la evaluación periódica de la función hematopoyética.

Sangrado: En algunos pacientes que recibieron antibióticos beta lactámicos se presentaron manifestaciones hemorrágicas. Algunas veces estas reacciones se asociaron con alteraciones de las pruebas de coagulación, tal como el tiempo de coagulación, la agregación plaquetaria y el tiempo de protrombina, y ocurren con mayor probabilidad en pacientes con insuficiencia renal. Si se presentan manifestaciones hemorrágicas, se debe suspender el antibiótico y establecer el tratamiento adecuado.

Convulsiones: Al igual que con otras penicilinas, pueden presentarse complicaciones neurológicas en forma de convulsiones cuando se administran dosis mayores, especialmente en pacientes con alteración de la función renal.

Hipocaliemia: Puede presentarse hipocaliemia en pacientes con disminución de las reservas de potasio o en aquellos que reciben medicamentos concomitantes que pueden disminuir los niveles de potasio; en estos pacientes es recomendable la determinación periódica de electrolitos.

Sodio: Este medicamento contiene 54 mg de sodio por gramo, lo que debe considerarse en pacientes con dieta controlada de sodio.

Piperacilina y Tazobactam puede causar reacciones cutáneas serias como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, Reacción Adversa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos y Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada. En caso que las lesiones empeoren debe interrumpirse la Piperacilina y Tazobactam.

Cada vial es exclusivamente para uso único

INTERACCIONES

- Relajantes musculares no despolarizantes
- Anticoagulantes orales
- Metotrexato
- Probenecid
- Aminoglucósidos
- Vancomicina

Relajantes musculares no despolarizantes: En su administración concomitante con vecuronio, se ha relacionado Piperacilina con la prolongación del bloqueo neuromuscular del vecuronio. Debido a sus mecanismos de acción similares, es previsible que el bloqueo neuromuscular producido por cualquiera de los relajantes musculares no despolarizantes se pueda prolongar en presencia de Piperacilina.

Anticoagulantes orales: Durante la administración simultánea de heparina, anticoagulantes orales y otras sustancias que puedan afectar al sistema de coagulación sanguínea, incluida la función trombocítica, se deben realizar pruebas de coagulación adecuadas con mayor frecuencia y vigilarse periódicamente.

Metotrexato: Piperacilina puede reducir la eliminación de metotrexato; por ello, se deben controlar los niveles séricos de metotrexato para evitar la toxicidad del fármaco.

Probenecid: Como con otras penicilinas, la administración simultánea de probenecid y Piperacilina/Tazobactam prolonga la semivida y reduce el aclaramiento renal de Piperacilina y el tazobactam, aunque las concentraciones plasmáticas máximas de ambos fármacos no se ven afectadas.

Aminoglucósidos: Piperacilina, bien sola o con tazobactam, no alteró significativamente la farmacocinética de la tobramicina en sujetos con una función renal normal y en aquellos con insuficiencia renal leve o moderada. La farmacocinética de Piperacilina, el tazobactam y el metabolito M1 tampoco se vio alterada significativamente por la administración de tobramicina.

Se ha demostrado la inactivación de tobramicina y gentamicina por Piperacilina en pacientes con insuficiencia renal grave.

Vancomicina: Estudios han detectado una mayor incidencia de daño renal agudo en pacientes a los que se ha administrado de forma concomitante Piperacilina y Tazobactam y vancomicina en comparación con vancomicina sola. En alguno de estos estudios se ha notificado que la interacción es dependiente de la dosis de vancomicina. No se han observado interacciones farmacocinéticas entre Piperacilina/Tazobactam y vancomicina.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Piperacilina y Tazobactam en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, pero no teratogenidad, con dosis tóxicas para la madre.

Piperacilina y Tazobactam atraviesan la placenta. Piperacilina y Tazobactam sólo se deben utilizar durante el embarazo si está claramente indicado, p.e: si los beneficios esperados superan los posibles riesgos para la mujer embarazada y para el feto.

Lactancia: Piperacilina se excreta en bajas concentraciones en la leche materna; no se han estudiado las concentraciones de Tazobactam en la leche materna. Solamente se debe tratar a las mujeres en periodo de lactancia si los beneficios esperados superan los posibles riesgos para la mujer y para el niño.

Fertilidad: Un estudio de fertilidad realizado en ratas no mostró ningún efecto sobre la fertilidad y el apareamiento tras la administración intraperitoneal de Tazobactam o de la combinación Piperacilina y Tazobactam

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis y frecuencia de Piperacilina y Tazobactam, depende de la gravedad, de la localización de la infección y de los patógenos esperados.

Pacientes adultos y adolescentes

Infecciones: La dosis habitual es de 4 g de Piperacilina y 0,5 g de Tazobactam administrados cada 8 horas. Para la neumonía hospitalaria y las infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos, la dosis recomendada es de 4 g de Piperacilina y 0,5 g de Tazobactam administrados cada 6 horas. Este régimen se podrá aplicar también para tratar pacientes con otras infecciones indicadas, cuando son particularmente graves. La tabla siguiente resume la frecuencia de tratamiento y la dosis recomendada para los pacientes adultos y adolescentes, por indicación o enfermedad:

Frecuencia de tratamiento	Piperacilina/Tazobactam 4 g/0,5 g
Cada 6 horas	Neumonía grave
	Adultos neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a una infección bacteriana
Cada 8 horas	Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis)
	Infecciones intra-abdominales complicadas
	Infecciones de la piel y los tejidos blandos (incluidas las infecciones del pie diabético)

Pacientes con insuficiencia renal: Se debe ajustar la dosis intravenosa en función del grado existente de insuficiencia renal, del siguiente modo (se debe vigilar estrechamente a cada paciente en busca de signos de toxicidad del producto; la dosis del medicamento y el intervalo de administración deben ajustarse convenientemente):

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Piperacilina/Tazobactam (dosis recomendada)
> 40	No es necesario ajustar la dosis
20-40	Dosis máxima sugerida: 4 g/0,5 g cada 8 horas

FARMALOGICA
NIT 830.057.982-4

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Piperacilina/Tazobactam (dosis recomendada)
< 20	Dosis máxima sugerida: 4 g/0,5 g cada 12 horas

A los pacientes en hemodiálisis se les debe administrar una dosis adicional de 2 g/0,25 g de Piperacilina y Tazobactam después de cada periodo de diálisis, dado que la hemodiálisis elimina el 30%-50% de Piperacilina en un plazo de 4 horas.

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario el ajuste de dosis.

Pacientes de edad avanzada: No se requiere un ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada con una función renal normal o con unos valores de aclaramiento de creatinina por encima de 40 ml/min.

Población pediátrica (2-12 años de edad)
Infecciones: La siguiente tabla resume la frecuencia de tratamiento y la dosis por peso corporal en pacientes pediátricos de 2 a 12 años de edad, por indicación o enfermedad:

Dosis por peso y frecuencia de tratamiento	Indicación/enfermedad
80 mg de Piperacilina /10 mg de Tazobactam por kg de peso corporal/cada 6 horas	Niños neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a infecciones bacterianas *
100 mg de Piperacilina /12,5 mg de Tazobactam por kg de peso corporal/cada 8 horas	Infecciones intraabdominales complicadas*

*No exceder el máximo de 4 g/0,5 g por dosis, mínimo 30 minutos.

Pacientes con insuficiencia renal: Se debe ajustar la dosis intravenosa en función del grado existente de insuficiencia renal, del siguiente modo (se debe vigilar estrechamente a cada paciente en busca de signos de toxicidad del producto; la dosis del medicamento y el intervalo de administración se deben ajustar convenientemente):

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Piperacilina/Tazobactam (dosis recomendada)
>50	No es necesario ajustar la dosis
≤50	70 mg de Piperacilina/8,75 mg de Tazobactam/kg cada 8 horas

A los niños en hemodiálisis se les debe administrar una dosis adicional de 40 mg de Piperacilina y 5 mg de Tazobactam/ kg después de cada periodo de diálisis.

Uso en niños menores de 2 años: No se han establecido la seguridad y la eficacia de Piperacilina y Tazobactam en niños de 0 a 2 años. No hay datos disponibles de ensayos clínicos controlados.

Duración del tratamiento
La duración del tratamiento, para la mayoría de las indicaciones, oscila entre 5-14 días. Sin embargo la duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la infección, del patógeno(s) y de la respuesta clínica y bacteriológica del paciente.

Vía de administración: Piperacilina y Tazobactam 4,5g se administra por perfusión intravenosa (mínimo 30 minutos).

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas: Se han notificado casos de sobredosis post-comercialización con Piperacilina y Tazobactam. La mayoría de las reacciones adversas presentadas, como náuseas, vómitos y diarrea, también se han notificado con la dosis habitual recomendada. Los pacientes pueden presentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones si se administran por vía intravenosa dosis más altas de las recomendadas (especialmente en presencia de insuficiencia renal).

Tratamiento: En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Piperacilina y Tazobactam. No se conoce ningún antídoto específico. Se deberá administrar el tratamiento de soporte y sintomático acorde con el estado clínico del paciente.

Las concentraciones excesivas de Piperacilina o Tazobactam en sangre se pueden reducir mediante hemodiálisis.

REACCIONES ADVERSAS

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia (que afecta a 1 de cada 10 pacientes) es diarrea. Entre las reacciones adversas más graves, la colitis pseudomembranosa y necrólisis epidérmica tóxica afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes. Las frecuencias de pancitopenia, shock anafiláctico y síndrome de Stevens-Johnson no pueden estimarse a partir de los datos disponibles actualmente.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con Piperacilina y Tazobactam, con las siguientes frecuencias: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100); raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000); muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órgano y sistema	**Frecuencia**	**Reacción Adversa**
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección por Cándida*
	Rara	Colitis pseudomembranosa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Trombocitopenia, anemia *
	Poco frecuente	Leucopenia
	Rara	Agranulocitosos
	Frecuencia no conocida	Pancitopenia *, neutropenia, anemia hemolítica*, eosinofilia*, trombocitosis*
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Shock anafilactoide*, shock anafiláctico*, reacción anafilactoide*, reacción anafiláctica*, hipersensibilidad*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuente	Hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Hipotensión, flebitis, tromboflebitis, rubefacción
Trastornos	Rara	Epistaxis

FARMALOGICA
NIT 830.057.982-4

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción Adversa
respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida	Neumonía eosinofílica
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea
	Frecuente	Dolor abdominal, vómitos, náuseas estreñimiento, dispepsia
	Rara	Estomatitis
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Hepatitis*, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción cutánea, prurito
	Poco frecuente	Eritema multiforme*, urticaria, erupción maculopapular*
	Rara	Necrólisis epidérmica tóxica*
	Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson*, dermatitis exfoliativa, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)*, dermatitis bullosa, púrpura
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia no conocida	Insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial*

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fiebre, reacción en el lugar de inyección
	Poco frecuente	Escalofríos
Exploraciones complementarias	Frecuente	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, disminución de las proteínas totales, disminución de la albúmina en sangre, prueba de Coombs directa positiva, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la urea en sangre, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada
	Poco frecuente	Disminución de glucosa en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre, prolongación del tiempo de protrombina
	Rara	Prolongación del tiempo de hemorragia, aumento de la gamma glutamiltransferasa

*Reacciones adversas identificadas durante la postcomercialización

El tratamiento con Piperacilina se ha asociado a un aumento de la incidencia de fiebre y de las erupciones cutáneas en pacientes con fibrosis quística.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA

Mecanismo de Acción

Piperacilina es una penicilina semisintéticas de amplio espectro, que ejerce su actividad bactericida mediante la inhibición de la síntesis de la pared celular y de los septos.

Tazobactam, un betalactámico relacionado estructuralmente con las penicilinas, es un inhibidor de numerosas betalactamasas, que con frecuencia producen resistencia a las penicilinas y a las cefalosporinas pero no inhibe las enzimas AmpC o metalo betalactamasas. Tazobactam amplía el espectro antibiótico de Piperacilina, de forma que incluye numerosas bacterias productoras de beta- lactamasas que han adquirido resistencia a Piperacilina sola.

Relación farmacocinética / farmacodinámicas

El tiempo en el que se sobrepasan los valores de concentración mínima inhibitoria (T>CMI) se considera el principal determinante farmacodinámicas de la eficacia de Piperacilina.

Mecanismo de resistencia

Los dos mecanismos principales de resistencia a Piperacilina y Tazobactam son:

- Inactivación del componente Piperacilina por aquellas betalactamasa que no son inhibidas por el Tazobactam: betalactamasas de las clases moleculares B, C y D. Además, el Tazobactam no confiere protección contra las betalactamasas de amplio espectro (ESBLs) de los grupos enzimáticos de las clases moleculares A y D.
- Alteración de las proteínas de unión a la penicilina (PBPs), lo que produce una reducción de la afinidad de Piperacilina por la diana molecular de la bacteria.

Por otra parte, las alteraciones de la permeabilidad de la pared bacteriana, así como la expresión de bombas de flujo de multirresistencia, podrían causar o contribuir a producir la resistencia bacteriana a Piperacilina y Tazobactam, especialmente en bacterias gram-negativas.

Sensibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar para determinadas especies a lo largo del tiempo y según el área geográfica, por lo que es deseable disponer de información local sobre resistencia, especialmente para el tratamiento de infecciones graves. Se debe solicitarse asesoramiento a los expertos, según se precise, en caso de que la prevalencia local de la resistencia sea de tal magnitud que resulte cuestionable la utilidad del agente en, al menos, ciertos tipos de infecciones.

Grupos de especies de interés en función de la sensibilidad a piperacilina/tazobactam
Especies Frecuentemente Sensibles
Microorganismos aerobios Gram-positivos
Enterococcus faecalis
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus, sensibles a la meticilina[£]
Staphylococcus species., negativos a la coagulasa,

FARMALOGICA
NIT 830.057.982-4

sensibles a la meticilina *Streptococcus pyogenes* *Streptococci del grupo B*
Microorganismos aerobios Gram-negativos *Citrobacter koseri* *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Proteus mirabilis* Microorganismos anaerobios Gram-positivos *Clostridium species.* *Eubacterium species. Peptostreptococcus species.*
Microorganismos anaerobios Gram-negativos *Bacteroides fragilis, grupo* *Fusobacterium species.* *Porphyromonas species.* *Prevotella species.*
Especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema
Microorganismos aerobios grampositivos *Enterococcus faecium*[$,+] *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus viridans, grupo* Microorganismos aerobios gramnegativos *Acinetobacter baumannii*[$] *Burkholderia cepacia* *Citrobacter freundii* *Enterobacter species.* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Morganella morganii* *Proteus vulgaris* *Providencia ssp.* *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia species.*
Microorganismos con resistencia inherente
Microorganismos aerobios Gram-positivos *Corynebacterium jeikeium* Microorganismos aerobios Gram-negativos *Legionella species.* *Stenotrophomonas maltophilia*[+,$]
Otros micoroorganismos
Chlamydophilia pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae

[$]Especies que muestran una sensibilidad intermedia natural.

[+]Especies en las que se han observado tasas de resistencia elevadas (más del 50%) en una o más áreas/países/regiones de la Unión Europea.

[£]Todos los stafilococos meticilin-resistentes son resistentes a Piperacilina/Tazobactam

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Las concentraciones máximas de Piperacilina y Tazobactam tras la administración de 4 g/0,5 g a lo largo de 30 minutos mediante perfusión intravenosa son de 298 µg/ml y 34 µg/ml, respectivamente.

Distribución

Tanto Piperacilina como Tazobactam se unen a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 30%. La unión a las proteínas de Piperacilina y Tazobactam no se vea afectada por la presencia del otro compuesto. La unión a las proteínas del metabolito del Tazobactam es insignificante.

Piperacilina y Tazobactam se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos corporales, lo que incluye la mucosa intestinal, la vesícula biliar, el pulmón, la bilis y el hueso. Las concentraciones tisulares medias corresponden generalmente al 50%-100% de las plasmáticas. Como en el caso de otras penicilinas, la distribución en el líquido cefalorraquídeo es escasa en las personas sin inflamación de las meninges.

Biotransformación

Piperacilina se metaboliza en un desetil metabolito microbiológicamente menos activo. Tazobactam se metaboliza en un único

metabolito que ha demostrado ser microbiológicamente inactivo.

Eliminación

Piperacilina y Tazobactam se eliminan a través del riñón mediante filtración glomerular y secreción tubular.

Piperacilina se excreta rápidamente sin modificar, apareciendo en la orina el 68% de la dosis administrada. Tazobactam y su metabolito se eliminan principalmente por excreción renal: el 80% de la dosis aparece en forma de fármaco sin modificar y el resto en forma del metabolito único. Piperacilina, Tazobactam y desetilPiperacilina también se eliminan por la bilis.

Tras la administración de dosis únicas o repetidas de Piperacilina y Tazobactam a sujetos sanos, la semivida plasmática de Piperacilina y Tazobactam se halló comprendida entre 0,7 y 1,2 horas, sin que se viera afectada por la dosis o por la duración de la perfusión. Las semividas de eliminación de Piperacilina y Tazobactam aumentan con la disminución de aclaramiento renal.

No se producen cambios significativos de la farmacocinética de Piperacilina debidos al Tazobactam. Piperacilina parece reducir ligeramente el aclaramiento de Tazobactam.

Poblaciones especiales

La semivida de Piperacilina y Tazobactam aumenta en aproximadamente un 25% y un 18%, respectivamente, en pacientes con cirrosis hepática en comparación con sujetos sanos.

La semivida de Piperacilina y Tazobactam aumenta con la disminución del aclaramiento de creatinina. El incremento de la semivida es de dos y cuatro veces para Piperacilina y Tazobactam, respectivamente, con un aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min en comparación con pacientes con una función renal normal.

La hemodiálisis elimina entre el 30% y el 50% de Piperacilina y Tazobactam, con un 5% adicional de la dosis de Tazobactam eliminada en forma de su metabolito. La diálisis peritoneal elimina aproximadamente el 6% y el 21% de las dosis de Piperacilina y Tazobactam, respectivamente, con eliminación de hasta el 18% de la dosis de Tazobactam en forma de su metabolito.

Población pediátrica

En un análisis de farmacocinética poblacional, el aclaramiento estimado en pacientes con una edad entre 9 meses y 12 años fue comparable al de los adultos, con un valor poblacional medio (error estándar) de 5,64 (0,34) ml/min/kg. El aclaramiento de Piperacilina estimado es del 80% de este valor en pacientes pediátricos de 2-9 meses de edad. El valor poblacional medio (error estándar) del volumen de distribución de Piperacilina es de 0,243 (0,011) l/kg y es independiente de la edad.

Pacientes de edad avanzada

La semivida media de Piperacilina y Tazobactam fue un 32% y un 55% mayor, respectivamente, en sujetos de edad avanzada en comparación con los más jóvenes. Esta diferencia podría deberse a variaciones en el aclaramiento de creatinina relacionadas con la edad

FARMALOGICA
NIT 830.057.982-4

MODO DE USO Y ALMACENAMIENTO

Producto sin reconstituir: Mantenga el medicamento en condiciones normales de almacenamiento.

Descripción: Polvo blanco a blanquecino.

Después de reconstituido: Para reconstituir, adicionar mínimo 20 mL de una solución compatible y agitar hasta disolver. Aplíquese inmediatamente después de reconstituir.

El producto es compatible con los siguientes diluyentes:

- Solución Cloruro de Sodio 0.9% (NaCl 0.9%)
- Agua Estéril.
- Dextrosa al 5%

Aspecto: el sólido se disuelve completamente sin dejar residuo visible como materia no disuelta y la solución reconstituida no es significativamente menos transparente que un volumen igual de diluyente contenido en un recipiente similar. La solución esta esencialmente libre de partículas extrañas que se puedan observar en una inspección visual.

El producto Piperacilina y Tazobactam 4,5g, polvo estéril para reconstituir a solución inyectable, se mantiene estable en los siguientes tiempos, cuando es reconstituido en los diluyentes compatibles y se mantiene en condiciones de temperatura ambiente (30°C+/-2°C), humedad relativa 70% y/o temperatura Refrigerada (5°C+/-3°C):

ESTABILIDAD EN USO

SOLUCIÓN	Agua Estéril	NaCl 0.9%	Dextrosa 5%
ESTABILIDAD A TEMPERATURA AMBIENTE			
1 vial / 20 mL	24 horas	–	–
1 vial / 100 mL	–	24 horas	–
1 vial / 480 mL	24 horas	24 horas	24 horas
ESTABILIDAD EN REFRIGERACIÓN			
1 vial / 20 mL	7 días	–	–
1 vial / 100 mL	–	7 días	–
1 vial/480 mL	48 horas	7 días	7 días

Es importante mantener las condiciones asépticas controladas, para garantizar los tiempos de la estabilidad en uso.

Almacenamiento: Almacenar a temperaturas no mayores de 30°C en su envase y empaque original.

VIDA ÚTIL DEL PRODUCTO: 24 meses

Titular y fabricante
FARMALOGICA S.A.

INVIMA 2020M-19700

Carrera 44 # 20A - 38
Bogotá D.C. COLOMBIA

Fecha de Actualización: Septiembre de 2022

BIBLIOGRAFÍA

Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (Junio de 2018). *Ficha Tecnica Piperacilina/Tazobactam Sandoz 4g/0,5g Polvo Para Solucion Para Perfusion EFG.* Obtenido de https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71286/FT_71286.html

Therapeutic Goods Administration (TGA). (Junio de 2019). Australian Product Information. PIPTAZ-AFT (Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium) Powder For Injection. Obtenido de https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2017-PI-02451-1

INVIMA. (2020). *Registro Sanitario PIPERACILINA 4000 mg y Tazobactam 500 mg de Farmalogica S.A.*

INVIMA. (2014). *Comisión Revisora. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biologicos.* Acta No 27 de 2014, numeral 3.3.4.

INVIMA. (2016). *Comisión Revisora. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biologicos.* Acta No 08 de 2016, numeral 3.12.23.

QUASFAR M&F S.A. (2015). *Informe de Estabilidad Reconstituida, producto Piperacilina y Tazobactam 4,5g.* Bogota D.C.

QUASFAR M&F S.A. (2021). *Informe de Estabilidad Reconstituida, producto Piperacilina y Tazobactam 4,5g.* Bogota D.C.

FICHA TÉCNICA DE MEDICAMENTO

FICHA TÉCNICA No. FTM-037V01	
NOMBRE COMERCIAL	Kabictam® polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable
COMPOSICIÓN	**Cada vial contiene:** • Piperacilina sódica……..….4,17 g (Equivalente a 4,00 g de piperacilina). • Tazobactam sódico……..536,65mg (Equivalente a tazobactam 500,0 mg).
FORMA FARMACÉUTICA	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.
PRESENTACIÓN COMERCIAL	• Caja con 5 viales de vidrio incoloro tipo II de 50 mL con tapón de goma de clorobutilo con agrafe de aluminio tipo Flip-Off. Cada vial con Piperacilina 4g/Tazobatam 500 mg para reconstituir a 20 mL de solución inyectable. • Caja con 10 viales de vidrio incoloro tipo II de 50 mL con tapón de goma de clorobutilo con agrafe de aluminio tipo Flip-Off. Cada vial con Piperacilina 4g/Tazobatam 500 mg para reconstituir a 20 mL de solución inyectable. **Muestra médica:** • Caja con 5 viales de vidrio incoloro tipo II de 50 mL con tapón de goma de clorobutilo con agrafe de aluminio tipo Flip-Off. Cada vial con Piperacilina 4g/Tazobatam 500 mg para reconstituir a 20 mL de solución inyectable. • Caja con 10 viales de vidrio incoloro tipo II de 50 mL con tapón de goma de clorobutilo con agrafe de aluminio tipo Flip-Off. Cada vial con Piperacilina 4g/Tazobatam 500 mg para reconstituir a 20 mL de solución inyectable.
DATOS CLÍNICOS	
INDICACIONES	La piperacilina/tazobactam está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de 2 años de edad: adultos/adolescentes: neumonía severa incluyendo neumonía nosocomial y asociada a ventilación infecciones del tracto urinario con complicaciones (incluyendo pielonefritis) infecciones intraabdominales con complicaciones infecciones de la piel y tejidos blandos con complicaciones (incluyendo infección por pie diabético) tratamiento de pacientes con bacteremia asociada con, o con sospecha de estar asociada con, cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente. Piperacilina/tazobactam se puede usar para el manejo de pacientes con fiebre con sospecha de origen infeccioso

FICHA TÉCNICA DE MEDICAMENTO

<table>
<tr><td></td><td>(bacteriano).

Niños (2-12 años de edad): infecciones intraabdominales con complicaciones piperacilina/tazobactam se puede usar para el manejo de niños neutropénicos con fiebre con sospecha de origen infeccioso (bacteriana). Se deben considerar los lineamientos oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.</td></tr>
<tr><td>DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN</td><td>Vía de administración
Intravenosa (IV)

Dosis
La dosis y frecuencia de administración de Piperacilina/Tazobactam, depende de la gravedad, de la localización de la infección y de los patógenos esperados.

<u>Pacientes adultos y adolescentes</u>

• Infecciones: La dosis habitual es de 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam administrados cada 8 horas.

Para la neumonía hospitalaria y las infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos, la dosis recomendada es de 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam administrados cada 6 horas. Este régimen podrá aplicarse también para tratar pacientes con otras infecciones indicadas, cuando son particularmente graves.
<table>
<tr><th>Frecuencia de tratamiento</th><th>Piperacilina/Tazobactam 4 g/0,5 g</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Cada 6 horas</td><td>Neumonía grave.</td></tr>
<tr><td>Adultos neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a una infección bacteriana.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Cada 8 horas</td><td>Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis).</td></tr>
<tr><td>Infecciones intraabdominales complicadas.</td></tr>
<tr><td>Infecciones de la piel y los tejidos blandos (incluidas las infecciones del pie diabético).</td></tr>
</table>
• Insuficiencia renal: Se debe ajustar la dosis intravenosa</td></tr>
</table>

FICHA TÉCNICA DE MEDICAMENTO

en función del grado existente de insuficiencia renal, del siguiente modo (se debe vigilar estrechamente a cada paciente en busca de signos de toxicidad del producto; la dosis del medicamento y el intervalo de administración deben ajustarse convenientemente):

(ml/min)	Piperacilina/Tazobactam (dosis recomendada)
>40	No es necesario ajustar la dosis
20-40	Dosis máxima sugerida: 4 g/0,5 g cada 8 horas
<20	Dosis máxima sugerida: 4 g/0,5 g cada 12 horas

A los pacientes en hemodiálisis se les debe administrar una dosis adicional de 2 g/0,25 g de piperacilina/tazobactam después de cada periodo de diálisis, dado que la hemodiálisis elimina el 30%-50% de la piperacilina en un plazo de 4 horas.

- **Insuficiencia hepática:** No es necesario el ajuste de dosis.

Paciente geriátrico

No se requiere un ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada con una función renal normal o con unos valores de aclaramiento de creatinina por encima de 40 ml/min.

Paciente pediátrico:

- **Infecciones:**

Dosis por peso y frecuencia de tratamiento	Indicación/enfermedad
80 mg de piperacilina/10 mg de tazobactam por kg de peso corporal/cada 6 horas	Niños neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a infecciones bacterianas *
100 mg de piperacilina/12,5 mg de tazobactam por kg de peso corporal/cada 8 horas	Infecciones intraabdominales complicadas*

FICHA TÉCNICA DE MEDICAMENTO

CONTRAINDICACIONES	Piperacilina/tazobactam está contraindicado en: hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier otro agente antibacteriano tipo penicilina o a cualquiera de los excipientes. Antecedentes de reacción alérgica severa aguda a otros principios activos beta lactámicos (p. Ej. Cefalosporinas, monobactam o carbapenem).
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	**Prescripción antibiótica adecuada:** La selección de piperacilina/tazobactam para el tratamiento de un paciente individual debe considerar la idoneidad de usar una penicilina semisintética de amplio espectro fundamentado en factores tales como la gravedad de la infección y la prevalencia de resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados. **Reacciones graves de hipersensibilidad:** Antes de iniciar el tratamiento con piperacilina/tazobactam, se debe interrogar cuidadosamente con respecto a reacciones previas de hipersensibilidad a las penicilinas, a otros agentes beta lactámicos (por ejemplo cefalosporina, monobactam o carbapenem) y a otros alérgenos. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente fatales (anafiláctica/anafilactoidea (incluyendo shock) en pacientes que recibieron tratamiento con penicilinas, incluyendo piperacilina/tazobactam. Estas reacciones ocurren con mayor probabilidad en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Las reacciones de hipersensibilidad graves requieren la interrupción del antibiótico y pueden requerir la administración de epinefrina y otras medidas de emergencia. **Colitis pseudomembranosa**: la colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos puede manifestarse por diarrea severa persistente, que puede ser potencialmente fatal. El inicio de los síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento antibacteriano. En estos casos, se debe suspender piperacilina/tazobactam. **Super infecciones:** El tratamiento con piperacilina/tazobactam puede generar la aparición de organismos resistentes que podrían causar super infecciones. **Leucopenia y neutropenia**: se pueden presentar leucopenia y neutropenia, especialmente durante un tratamiento prolongado. Por lo tanto se debe efectuar la evaluación periódica de la función hematopoyética.

FICHA TÉCNICA DE MEDICAMENTO

	Sangrado: en algunos pacientes que recibieron antibióticos beta lactámicos se presentaron manifestaciones hemorrágicas. Algunas veces estas reacciones se asociaron con alteraciones de las pruebas de coagulación, tal como el tiempo de coagulación, la agregación plaquetaria y el tiempo de protrombina, y ocurren con mayor probabilidad en pacientes con insuficiencia renal. Si se presentan manifestaciones hemorrágicas, se debe suspender el antibiótico e establecer el tratamiento adecuado. **Convulsiones**: Al igual que con otras penicilinas, pueden presentarse complicaciones neurológicas en forma de convulsiones cuando se administran dosis mayores, especialmente en pacientes con alteración de la función renal. **Hipocaliemia**: Puede presentarse hipocalemia en pacientes con disminución de las reservas de potasio o en aquellos que reciben medicamentos concomitantes que pueden disminuir los niveles de potasio; en estos pacientes es recomendable la determinación periódica de electrolitos. **Sodio**: Este medicamento contiene 48 mg de sodio por gramo, lo que debe considerarse en pacientes con dieta controlada de sodio. Puede causar reacciones cutáneas serias como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción adversa con eosinofilia y síntomas sistémicos y pustulosis exantemática aguda generalizada. En caso que las lesiones empeoren debe interrumpirse kabictam. El tratamiento deberá suspenderse en casos de colitis pseudomembranosa.
INTERACCIONES	**Relajantes musculares no despolarizantes** En su administración concomitante con vecuronio, la piperacilina ha sido relacionada con la prolongación del bloqueo neuromuscular del vecuronio. Debido a sus mecanismos de acción similares, es previsible que el bloqueo neuromuscular producido por cualquiera de los relajantes musculares no despolarizantes se pueda prolongar en presencia de piperacilina. **Anticoagulantes** Durante la administración simultánea de heparina, anticoagulantes orales y otras sustancias que puedan afectar al sistema de coagulación sanguínea, incluida la función trombocítica, se deben realizar pruebas de coagulación adecuadas con mayor frecuencia y vigilarse periódicamente. **Metotrexato** La piperacilina puede reducir la eliminación de metotrexato; por

FICHA TÉCNICA DE MEDICAMENTO

	ello, se deben controlar los niveles séricos de metotrexato para evitar la toxicidad del fármaco. **Probenecid** Como con otras penicilinas, la administración simultánea de probenecid y piperacilina/tazobactam prolonga la semivida y reduce el aclaramiento renal de la piperacilina y el tazobactam, aunque las concentraciones plasmáticas máximas de ambos fármacos no se ven afectadas. **Aminoglucósidos** La piperacilina, bien sola o con tazobactam, no alteró significativamente la farmacocinética de la tobramicina en sujetos con una función renal normal y en aquellos con insuficiencia renal leve o moderada. La farmacocinética de la piperacilina, el tazobactam y el metabolito M1 tampoco se vio alterada significativamente por la administración de tobramicina. Se ha demostrado la inactivación de tobramicina y gentamicina por piperacilina en pacientes con insuficiencia renal grave. **Vancomicina** Estudios han detectado una mayor incidencia de insuficiencia renal aguda en pacientes a los que se ha administrado de forma concomitante piperacilina/tazobactam y vancomicina en comparación con vancomicina sola. En alguno de estos estudios se ha notificado que la interacción es dependiente de la dosis de vancomicina. No se han observado interacciones farmacocinéticas entre piperacilina/tazobactam y vancomicina. **Efectos sobre las pruebas de laboratorio** Como con otras penicilinas, los métodos no enzimáticos de medición de la glucemia pueden producir resultados falsos positivos. En consecuencia, durante el tratamiento con Piperacilina/tazobactam se requieren métodos enzimáticos de medición de la glucemia. Diversos métodos químicos de determinación de la proteinuria pueden dar lugar a resultados falsos positivos. La determinación de la proteinuria con tiras reactivas no se ve afectada. La prueba de Coombs directa podría ser positiva.

FICHA TÉCNICA DE MEDICAMENTO

	Las pruebas de enzimoinmunoanálisis (EIA) de Platelia Aspergillus de los laboratorios Bio-Rad podrían dar lugar a resultados falsos positivos en los pacientes tratados con Piperacilina/tazobactam. Se han notificado reacciones cruzadas entre polisacáridos y polifuranosas no provenientes de Aspergillus y la prueba de EIA de Platelia Aspergillus de los laboratorios Bio-Rad. Los resultados positivos de los métodos que se han enumerado en pacientes tratados con piperacilina/tazobactam deben confirmarse con otros métodos diagnósticos.
USO EN FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA	**Embarazo** No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Piperacilina/tazobactam en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, pero no teratogenidad, con dosis tóxicas para la madre. La piperacilina y el tazobactam atraviesan la placenta. Piperacilina/tazobactam sólo se deben utilizar durante el embarazo si está claramente indicado. Ej.: Si los beneficios esperados superan los posibles riesgos para la mujer embarazada y para el feto. **Lactancia** La piperacilina se excreta en bajas concentraciones en la leche materna; no se han estudiado las concentraciones de tazobactam en la leche materna. Solamente se debe tratar a las mujeres en periodo de lactancia si los beneficios esperados superan los posibles riesgos para la mujer y para el niño. **Fertilidad** Un estudio de fertilidad realizado en ratas no mostró ningún efecto sobre la fertilidad y el apareamiento tras la administración intraperitoneal de tazobactam o de la combinación piperacilina / tazobactam.
EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR O MANIPULAR MAQUINAS	No se conocen efectos relacionados.
REACCIONES ADVERSAS	• **Infecciones;** Infección por *Candida,* colitis pseudomembranosa. • **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Trombocitopenia, anemia, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia, neutropenia, anemia hemolítica, eosinofilia, trombocitopenia.

FICHA TÉCNICA DE MEDICAMENTO

	• **Trastornos del sistema inmunológico:** Reacción anafilactoide, reacción anafiláctica, shock anafilactoide, shock anafiláctico, hipersensibilidad. • **Trastornos del metabolismo y nutrición:** Hipopotasemia. • **Trastornos psiquiátricos:** Insomnio, delirio. • **Trastornos del sistema nervioso:** Cefalea, convulsiones. • **Trastornos vasculares**: Hipotensión, tromboflebitis, flebitis, sofoco. • **Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:** Epistaxis, neumonía eosinofilica. • **Trastornos gastrointestinales:** Diarrea, dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, dispepsia, estomatitis. • **Trastornos hepatobiliares:** Hepatitits, ictericia. • **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** erupción, prurito, eritema multiforme, urticaria, erupción maculopapular, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stenvens-Johnson, dermatitis exfoliativa, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda, dermatitis bullosa, púrpura. • **Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:** Artralgia, mialgia. • **Trastornos renales:** Insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial. • **Trastornos generales:** Fiebre, reacción en el sitio de inyección, escalofríos.
SOBREDOSIS	**Síntomas** Se han notificado casos de sobredosis poscomercialización con piperacilina/tazobactam. La mayoría de las reacciones adversas presentadas, como náuseas, vómitos y diarrea, también se han notificado con la dosis habitual recomendada. Los pacientes pueden presentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones si se administran por vía IV dosis más altas de las recomendadas (especialmente en presencia de insuficiencia renal). **Tratamiento** En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con piperacilina/tazobactam. No se conoce ningún antídoto específico. Deberá administrarse el tratamiento de soporte y sintomático acorde con el estado clínico del paciente.

FICHA TÉCNICA DE MEDICAMENTO

	Las concentraciones excesivas de piperacilina o tazobactam en sangre se pueden reducir mediante hemodiálisis
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS	
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	**Mecanismo de acción** La piperacilina es una penicilina semisintética de amplio espectro, que ejerce su actividad bactericida mediante la inhibición de la síntesis de la pared celular y de los septos. Tazobactam, un beta-lactámico relacionado estructuralmente con las penicilinas, es un inhibidor de numerosas beta-lactamasas, que con frecuencia producen resistencia a las penicilinas y a las cefalosporinas pero no inhibe las enzimas AmpC o metalo beta-lactamasas. Tazobactam amplía el espectro antibiótico de la piperacilina, de forma que incluye numerosas bacterias productoras de beta-lactamasas que han adquirido resistencia a la piperacilina sola.
PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS	**Absorción** Las concentraciones máximas de piperacilina y tazobactam tras la administración de 4 g/0,5 g a lo largo de 30 minutos mediante perfusión intravenosa son de 298 µg/ml y 34 µg/ml, respectivamente. **Distribución** Tanto la piperacilina como el tazobactam se unen a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 30%. La unión a las proteínas de la piperacilina y el tazobactam no se ve afectada por la presencia del otro compuesto. La unión a las proteínas del metabolito del tazobactam es insignificante. Piperacilina/tazobactam se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos corporales, lo que incluye la mucosa intestinal, la vesícula biliar, el pulmón, la bilis y el hueso. Las concentraciones tisulares medias corresponden generalmente al 50%-100% de las plasmáticas. Como en el caso de otras penicilinas, la distribución en el líquido cefalorraquídeo es escasa en las personas sin inflamación de las meninges. **Metabolismo o Biotransformación** La piperacilina se metaboliza en un desetil metabolito microbiológicamente menos activo. El tazobactam se metaboliza en un único metabolito que ha demostrado ser microbiológicamente inactivo.

FICHA TÉCNICA DE MEDICAMENTO

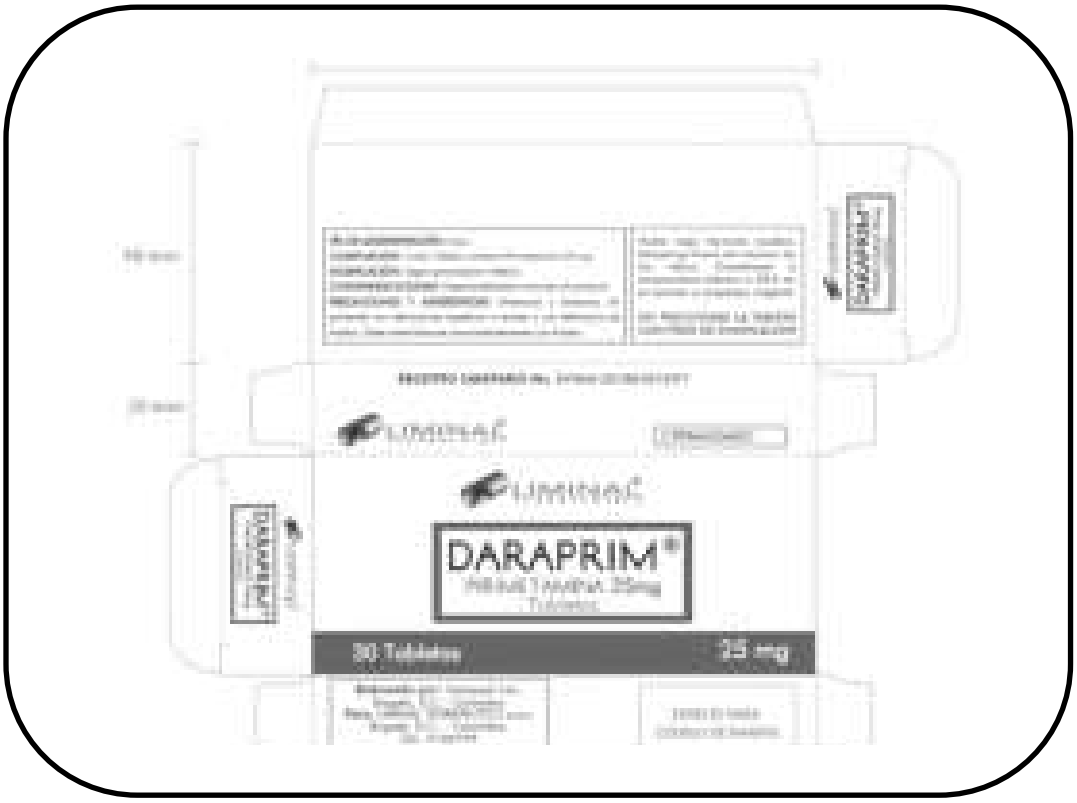
	Eliminación La Piperacilina y el tazobactam se eliminan a través del riñón mediante filtración glomerular y secreción tubular. La piperacilina se excreta rápidamente sin modificar, apareciendo en la orina el 68% de la dosis administrada. El tazobactam y su metabolito se eliminan principalmente por excreción renal: el 80% de la dosis aparece en forma de fármaco sin modificar y el resto en forma del metabolito único. La piperacilina, el tazobactam y la desetil-piperacilina también se eliminan por la bilis. Tras la administración de dosis únicas o repetidas de piperacilina/tazobactam a sujetos sanos, la semivida plasmática de la piperacilina y del tazobactam se encontró comprendida entre 0,7 y 1,2 horas, sin que se viera afectada por la dosis o por la duración de la perfusión. Las semividas de eliminación de la piperacilina y del tazobactam aumentan con la disminución de aclaramiento renal. No se producen cambios significativos de la farmacocinética de la piperacilina asociados al tazobactam. La piperacilina parece reducir ligeramente el aclaramiento del tazobactam.
DATOS FARMACÉUTICOS	
INCOMPATIBILIDADES	Siempre que se utilice piperacilina/tazobactam simultáneamente con otro antibiótico (por ejemplo, aminoglucósidos), los fármacos se deben administrar por separado. La mezcla de piperacilina/tazobactam con un aminoglucósido *in vitro* puede producir una inactivación substancial del aminoglucósido. Piperacilina/tazobactam no debe mezclarse con otros medicamentos en una jeringa o frascos para perfusión ya que no se ha establecido la compatibilidad. Piperacilina/tazobactam debe administrarse por medio de un equipo de perfusión separado de otros medicamentos a menos que se haya establecido su compatibilidad. Debido a la inestabilidad química, piperacilina/tazobactam no debe utilizarse en soluciones que contengan bicarbonato de sodio. La solución de Ringer Lactato no es compatible con piperacilina/tazobactam.

FICHA TÉCNICA DE MEDICAMENTO

	La piperacilina/tazobactam no se debe añadir a los productos sanguíneos o a los hidrolizados de albúmina.
TIEMPO DE VIDA ÚTIL	Treinta y seis (36) meses a partir de la fecha de fabricación.
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperatura no mayor a 30°C, en su envase y empaque original.

TITULAR	Fresenius Kabi Pharma Portugal Ltda., con domicilio en Portugal.
FABRICANTE	• Fresenius Kabi Ipsum S.R.L., con domicilio en Italia. • Labesfal – Laboratorios Almiro S.A., con domicilio en Portugal.
IMPORTADOR Y/O DISTRIBUIDOR EN COLOMBIA	Fresenius Kabi Colombia S.A.S. Bogotá D.C., Colombia.
PAÍS DE ORIGEN	• Italia • Portugal
REGISTRO SANITARIO INVIMA	INVIMA 2021M-0017134-R1
FECHA DE VENCIMIENTO	22/10/2026

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Firmado digitalmente por Daniel Sneyder Rios Sandoval Nombre de reconocimiento (DN): cn=Daniel Sneyder Rios Sandoval, o=Fresenius Kabi Colombia SAS, ou=Analista Junior de Asuntos Regulatorios, email=daniel.rios@fresenius-kabi.com, c=CO Fecha: 2021.11.02 10:38:02 -05'00' Versión de Adobe Acrobat Reader: 2021.007.20099	Firmado digitalmente por Angela Maria Garcia Garcia Nombre de reconocimiento (DN): cn=Angela Maria Garcia Garcia, o=Fresenius Kabi Colombia SAS, ou=Gerente de Producto Antibioticos y Anestesia, email=angela.garcia@fresenius-kabi.com, c=CO Fecha: 2021.12.27 10:05:27 -05'00' Versión de Adobe Acrobat Reader: 2021.007.20099	Firmado digitalmente por Luis Carlos Garcia Melo Nombre de reconocimiento (DN): cn=Luis Carlos Garcia Melo, o=Fresenius Kabi Colombia, ou=Cordinador de Asuntos Regulatorios, email=luis.garcia-melo@fresenius-kabi.com, c=CO Fecha: 2021.12.27 16:58:15 -05'00' Versión de Adobe Acrobat: 2020.006.20042
Daniel Sneyder Rios Sandoval **Analista Jr. de Asuntos Regulatorios**	Angela García **Gerente de Producto Antibióticos & Anestesia**	Luis Carlos García Melo **Coordinador de Asuntos Regulatorios**



MARCA	DARAPRIM®
PRINCIPIO ACTIVO/ COMPOSICIÓN	Pirimetamina 25 mg
FORMA FARMACÉUTICA	Tabletas para administración oral
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Oral
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2019M-0019377
MODALIDAD DEL REGISTRO	Fabricar y Vender
PRESENTACIÓN	**CUM:** **201592711** **IUM:1P1002** **831002100** Caja Plegadiza por 30 Tabletas
CLASIFICACIÓN ATC	**P01BD01**
TITULAR DEL REGISTRO	Limimal Therapeutics SAS
LABORATORIO FABRICANTE	Claripack S.A.
ACONDICIONADOR	On time Logistic Packing
INDICACIONES	Para el manejo de la toxoplasmosis congénita y la malaria.
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperatura inferior de 30°C en su envase y empaque original
FORMA DE ADMINISTRACIÓN	No fraccionar la tableta con fines de Dosificación
MATERIALES DE ENVASE	Blister foil de Aluminio/PVC/PVDC de 10 tabletas cada uno
MATERIALES DE EMPAQUE	Caja plegadiza de Cartulina x 30 tabletas

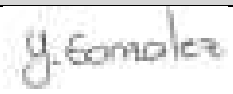
CONDICIONES DE VENTA	Venta bajo formula médica.
VIDA ÚTIL	Dos años a partir de la fecha de fabricación
PAÍS DE ORIGEN	Colombia
CÓDIGO DE BARRAS	7709373833637

Elaborado por: Yesika Gonzalez
Fecha: 21/01/2025

Aprobado por: Javier Marroquin
Fecha: 21/01/2025

Versión actual ficha tecnica: 2.0

Control de cambios		
Fecha	**Versión**	**Descripción del Cambio**
21/09/2020	1.0	Creación del documento
21/01/2025	2.0	Revisión y actualización según el procedimiento LIM-GT-PR-001 "Elaboración y Control de documentos"

Elaborado por:	**Revisado por:**	**Aprobado por:**
		
Yesika Gonzalez Analista Técnica 21/01/2025	Javier Marroquín Gerente Técnico 21/01/2025	Javier Marroquín Gerente Técnico 21/01/2025

INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO				
NOMBRE COMERCIAL	**NOMBRE GENÉRICO**	**FORMA FARMACÉUTICA**	**CONCENTRACIÓN**	**VÍA DE ADMINISTRACIÓN**
N.A.	SALFADOXINA + PIRIMETAMINA	TABLETA	500mg + 25mg/TABLETA	ORAL

PRINCIPIO ACTIVO Y/O COMPOSICIÓN	SULFADOXINA + PIRIMETAMINA		
PAÍS DEL REGISTRO	COLOMBIA		
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2014M-0002967-R1		
VIDA ÚTIL DEL PRODUCTO	3 AÑOS		
R.S. VIGENTE HASTA	EN RENOVACION		
MEDICAMENTO ESENCIAL		SI	NO
MEDICAMENTO CON PRESCRIPCIÓN MÉDICA / RECETA MÉDICA)		SI	NO
REQUIERE T° CONTROLADA		SI	NO
INFORMACIÓN REGISTRO			
TITULAR	BCN MEDICAL S.A.		
DISTRIBUIDOR	BCN MEDICAL S.A.		
IMPORTADOR	N.A.		
FABRICANTE	COLOMPACK S.A.		
PAÍS DE ORIGEN	COLOMBIA		



INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA		
GRUPO FARMACOLÓGICO	**CLASIFICACIÓN ATC**	**CÓDIGO ATC**
ANTIPROTOZOARIOS	DIAMINOPIRIMIDINAS	P05BD51

INDICACIONES

ANTIPALUDICO Y TRATAMIENTO DE LA TOXOPLASMOSIS

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS

Hipersensibilidad a la primetamina o sulfonamidas, niños menores de dos meses, anemia megaloblástica por deficiencia de tolato, embarazo y lactancia, insuficiencia renal severa, daño parenquimal hepático o discrasias sanguíneas. adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia en la función renal o hepática. suspender en caso de aparición de reacciones cutáneas.

GRADO DE TOXICIDAD	**DOSIS LETAL 50 (DL_{50})**
LIGERAMENTE TOXICO	ORAL EN RATÓN: 550MG/KG

PRESENTACIÓN DEL PRODUCTO	
DESCRIPCIÓN	TABLETA BLANCA CIRCULAR BICONVEXA, GRUESA, CON RANURA EN UNA DE SUS CARAS

PRESENTACIÓN EN EL MERCADO	**CÓDIGO CUM**	**CÓDIGO DE BARRAS INSTITUCIONAL**	**CÓDIGO DE BARRAS COMERCIAL**
CAJA X 1 BLISTER EN PVC ÁMBAR / ALU X 3 TABLETAS	019941996-01 019941996-02	7707274720476	7707274720254

CODIFICACIÓN DEL LOTE	**FECHA DE FABRICACIÓN**	**FECHA DE VENCIMIENTO**
1 DIGITO ALFABETICO – 4 NUMERICOS	MM/AAAA	MM/AAAA

"Todo el material, textos e imágenes incluidas o unidos en esta propuesta, están protegidos por derechos de autor y no pueden ser reproducidos, copiados, publicados en su totalidad o en parte, sin el permiso escrito de FAES FARMA - BCN MEDICAL"

PRESENTACIÓN DEL PRODUCTO						
CARACTERÍSTICAS DEL MATERIAL DE ENVASE / EMPAQUE			**DIMENSIONES**			
	MATERIAL	**UND EMPAQUE**	**ALTO (cm)**	**LARGO (cm)**	**ANCHO (cm)**	**PESO (g)**
ENVASE PRIMARIO	Blister en ALU-PVC	3 tabletas	7.8	3.1	0.65	3.1
ENVASE SECUNDARIO	Caja plegadiza en cartón	Blíster x 3 Tabletas	3.2	7.9	1.0	5.1
EMBALAJE (EMPAQUE POR CORRUGADO)	Cartón Corrugado	1400 plegadizas	41.5	33	31.5	7650
FORMA DE ALMACENAMIENTO (ESTIBADO)	Estiba	2Pisos x 9Corrugados 18 corrugados				

MÉTODO DE INSPECCIÓN Y ENSAYO				
Para **ATRIBUTOS**, según NTC-ISO 2859-1, niveles generales de inspección GII y GIII, Plan de muestreo simple para inspección normal.				
Para **PRUEBAS FUNCIONALES y VARIABLES**, según NTC-ISO 2859-1, niveles especiales de inspección S, plan de muestreo simple para inspección normal.				
AQL:	Defectos **CRITICOS**: 0,010 a 0,015	Defectos **MAYORES**: 0,025 a 1,0	Defectos **MENORES**: 1,5 a 6,5	Defectos **LEVES**: 1,5 a 6,5

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y/O PRECAUCIONES
Almacenar a Temperatura: 30°C±2°C / Humedad Relativa: 65%±5% en su envase y empaque original.
REQUERIMIENTOS PARA EL TRANSPORTE
Vehículos adecuados, en perfecto estado de limpieza, dedicados al transporte exclusivo de medicamentos y/o materiales de envase y empaque relacionados. Deben proteger el producto de la temperatura y humedad extremas.
PARA SU ELIMINACIÓN
Si el producto requiere ser tratado como desecho, contactar al titular del Registro Sanitario. Utilizar los colectores de punto azul ubicados en supermercados y droguerías; o hacer la devolución al representante comercial informando que es para la destrucción

BIBLIOGRAFÍA

1) http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
2) https://www.drugbank.ca/

DOCUMENTO CONTROLADO
Sistema de Gestión de Calidad
Copia Controlada N°

Elaboró	**Revisó**	**Aprobó**
Cargo: Asistente de sistema de Gestión de Calidad.	Cargo: Coordinador de Control de Calidad.	Cargo: Director Técnico / Garantía y Control Calidad
Nombre: Anny Sanchez	Nombre: Glorimar Mendoza	Nombre: Ana Bibian Triviño
Firma: A Sánchez	Firma: G. Mendoza	Firma:
Fecha: 22-Oct-2021	Fecha: 22-Oct-2021	Fecha: 22-Oct-2021

DOCUMENTO CONTROLADO

"Todo el material, textos e imágenes incluidas o unidos en esta propuesta, están protegidos por derechos de autor y no pueden ser reproducidos, copiados, publicados en su totalidad o en parte, sin el permiso escrito de FAES FARMA - BCN MEDICAL"

FICHA TECNICA DE PRODUCTO

TERRAMICINA UNGÜENTO OFTALMICO - Caja con tubo colapsible de aluminio y tapa de PP por 10 g

INFORMACIÓN GENERAL

Número de Registro:	INVIMA 2023M-0018510-R1	**Concentración:**	(5 mg/10,000 U)/ g
Activo:	Oxitetraciclina / Polimixina B	**Condiciones Venta:**	Venta bajo fórmula médica
Fecha Vencimiento RS:	8/22/2028	**Clasificacion:**	Farmaceutico
Composición:	N.A.		
Importador:	Pfizer S.A.S. - Bogotá, Colombia		
Titular:	Pfizer S.A.S.		
Fabricante:	Pfizer S.A. de C.V. - Toluca, México		
Acondicionador:	Operaciones Nacionales de Mercadeo Ltda. / Open Market Ltda. - Bogotá, Colombia		
Forma Farmaceutica:	Ungüento Oftálmico	**Via de Administración:**	Conjuntival
Material Envase:	Tubo colapsible de aluminio y tapa de PP por 10 g	**Vida Util:**	36 meses
		Codigo ATC:	S01AA30
Código CUM:	020134450- 01 / 2O1026591000100		
Condiciones Almacenamiento:	Almacenar a temperaturas inferiores a 30°C en su envase y empaque original. Desechar el tubo 28 días después de haberlo abierto por primera vez.		

FICHA TECNICA DE PRODUCTO

Caja con tubo colapsible de aluminio y tapa de PP por 10 g

DETALLES DE LA PRESENTACIÓN:

Empaque Unitario		**Codigo Pfizer:**	F000213395
Largo (mm):	100.0		
Alto (mm):	50.0		
Ancho (mm):	50.0		
Peso (gramos):	14.0		
Codigo de Barras EAN 13:	7703283163013		
Sub - Empaque			
Largo (mm):	105.0		
Alto (mm):	33.0		
Ancho (mm):	22.0		
Peso (gramos):	18.0		
Corrugado			
Largo (mm):	430.0		
Alto (mm):	110.0		
Ancho (mm):	420.0		
Peso (gramos):	6000.0		
Codigo de Barras EAN 14:	17501287633955		

Otros:

	FICHA TECNICA DE PRODUCTO			F001-PT-003
	PRODUCTO	**RX-POLIX POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCION 500.000 UI**		
	ELABORADO POR: D. Gutiérrez **QF. DANIELA GUTIÉRREZ RODRÍGUEZ** Analista de Asuntos regulatorios	**REVISADO POR:** AGarcía **QF. ANDREA MARCELA GARCÍA** Coordinadora de Asuntos Regulatorios y Calidad	**APROBADO POR:** S. Albornoz **QF. STEPHANIE ALBORNOZ** Directora Técnica	
	CÓDIGO **FT-POLI-01**	**FECHA DE APROBACIÓN** 04/07/2023	**FECHA DE REVISIÓN** 03/07/2026	**PÁGINA** 1 de 4

1. INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO			
Marca (nombre Comercial):	RX-POLIX	**Principio activo (componentes principales):**	Polimixina B
Concentración:	500000 UI	**Forma farmacéutica (o cosmética):**	Polvo Liofilizado
2. INFORMACIÓN REGISTRO SANITARIO			
Número:	INVIMA 2023M-0020933	**Vigencia:**	2028/05/05
Modalidad:	Importar y vender	**Titular:**	Xinetix Pharma S.A.S.
Fabricante:	Gufic Biosciences Limited	**Importador:**	Xinetix Pharma S.A.S.
Clasificación producto:	Medicamentos	**Vía de administración:**	Intramuscular, Intratecal, Intravenosa.
ATC:	J01XB02	**Condición de venta:**	Con fórmula facultativa
Vida útil:	24 meses	**Material de envase:**	Vial de vidrio tipo I
Material de empaque:	Caja de cartulina	**Material de embalaje:**	Cartón corrugado
Indicaciones aprobadas:	Ultima alternativa terapéutica para el tratamiento de infecciones ocasionadas por cepas multi-resistentes a los antibióticos disponibles actualmente, previa demostración de la resistencia y análisis de las condiciones del paciente (evaluación riesgo/beneficio) y monitoreo permanente de función la renal y neurológica, con prescripción exclusiva del médico infectólogo y para manejo intrahospitalario.		
Contraindicaciones, precauciones y advertencias:	-Contraindicaciones: la polimixina b está contraindicada en personas con antecedentes previos de reacciones de hipersensibilidad a polimixinas. advertencias: para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la eficacia de polimixina b y otros antibacterianos, la polimixina b debe utilizarse únicamente para tratar o prevenir infecciones que se ha demostrado o se tiene casi la		

	certeza son producidas por bacterias. cuando la polimixina b se administra por vía intramuscular y/o intratecal, deberá administrarse únicamente a pacientes hospitalizados, de modo que se pueda suministrar supervisión constante por parte de un médico. la función renal debe determinarse cuidadosamente y los pacientes con daño renal y retención de un nitrógeno deben recibir dosis menores. los pacientes con nefrotoxicidad debido a polimixina b usualmente muestran albuminuria, cilindros celulares y azotemia. la disminución de la producción de orina y el aumento de nitrógeno úrico en sangre (bun) son indicaciones para interrumpir el tratamiento con polimixina b. las reacciones neurotóxicas pueden manifestarse mediante irritabilidad, debilidad, somnolencia, ataxia, parestesia peribucal, adormecimiento de las extremidades y visión borrosa. estas usualmente se asocian con concentraciones elevadas en suero en pacientes con deterioro de la función renal y nefrotoxicidad. la utilización concurrente o secuencial de otros neurotóxicos y/o medicamentos nefrotóxicos con polimixina b particularmente bacitracina, estreptomicina, neomicina, canamicina, gentamincina, tobramicina, amicacina, cefalosporina paromomicina, viomicina y colistina debe evitarse. la neurotoxicidad de polimixina b puede producir parálisis respiratoria debido al bloqueo neuromuscular, especialmente cuando el medicamento se administra después de anestesia y/o relajantes musculares.
Posología y forma de administración:	**Parenteral:** **Intravenosa:** Disuelva 500.000 unidades de Polimixina B en soluciones de 300 a 500 mL de dextrosa parenteral para inyección 5% para goteo continuo. La solución reconstituida es estable hasta por 72 horas almacenada de 2-8°C. Adultos y niños: 15.000 a 25.000 unidades/Kg de peso corporal/día en personas con función renal normal. Esta cantidad debe ser menor de 15.000unidades/Kg para personas con insuficiencia renal. La infusión puede administrarse cada 12 horas. Sin embargo, la dosis total diaria no debe superar las 25.000 unidades/Kg /día. Lactantes: Los lactantes con función renal normal pueden recibir hasta 40.000 unidades/Kg/día sin efectos adversos. **Intramuscular:** No se recomienda de manera rutinaria debido al dolor severo en los sitios de inyección, particularmente en lactantes y niños. Disuelva 500.000 unidades de Polimixina B en soluciones de 300 a 500mL de Dextrosa para inyección 5% para goteo continuo. La solución reconstituida es estable hasta por 72 horas almacenada de 2-8°C.

	Adultos y niños: 25.000 a 30.000 unidades/Kg/día. Se deberá reducir si existe insuficiencia renal. La dosis se puede dividir y administrar a intervalos de 4 a 6 horas. Lactantes: Los lactantes con función normal de los riñones pueden recibir hasta 40.000 unidades/Kg/día sin efectos adversos. **Intratecal:** Tratamiento preferido para meningitis por Pseudomonas aeuroginosa. Disuelva 500.000 unidades de Polimixina B en 10 mL de cloruro de sodio para inyección 0.9% para 50.000 unidades por mL de dosis unitaria. La solución reconstituida es estable hasta por 72 horas almacenada de 2-8°C. Adultos y niños (mayores de 2 años de edad): La dosis es 50.000 unidades una vez al día vía intratecal durante 3 o 4 días, luego 50.000 unidades una vez día por medio durante al menos dos semanas después que los cultivos de líquido cefalorraquídeo sean negativos y el contenido de azúcar haya retornado a su valor normal. Niños menores de 2 años de edad: 20.000 unidades una vez al día, vía intratecal durante 3 a 4 días o 25.000 unidades una vez día por medio. Continúe con una dosis de 25.000 unidades una vez día por medio durante al menos 2 semanas después de que los cultivos del líquido cefalorraquídeo sean negativos y el contenido de azúcar haya retornado a su valor normal.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar a temperatura inferior a 30°C
Interacciones:	El uso concurrente de otros medicamentos nefrotóxicos y/o neurotóxicos, especialmente bacitracina, kanamicina, estreptomicina, tobramicina, amikacina, cefaloridina, cefalotina, paromicina, polimixina E (colistina), neomicina, gentamicina y vancomicina, debe evitarse. Debido al efecto del sulfato de polimixina B en la liberación de acetilcolina, no se deben usar relajantes musculares no despolarizantes (éter, tubocurarina, galamina, decametonio, citrato de sodio), el relajante muscular despolarizante succinilcolina y otros medicamentos neurotóxicos simultáneamente con el sulfato de polimixina B. Se debe evitar el uso simultáneo de sulfato de polimixina B con diuréticos potentes como el ácido etacrínico o el furosemida, ya que los diuréticos pueden aumentar la toxicidad del sulfato de polimixina B al alterar la concentración del antibiótico en suero y tejidos.
Reacciones Adversas:	Reacciones nefrotóxicas: Albuminuria, cilindruria, azoemia y aumento de los niveles de sangre sin ningún incremento en la dosis.

	Reacciones neurotóxicas: Enrojecimiento facial, mareos que progresan a ataxia, somnolencia, parestesias periféricas (alrededor de la boca y en forma de guante), apnea debido al uso concurrente de relajantes musculares curariformes, otros fármacos neurotóxicos o sobredosis involuntaria, y signos de irritación meníngea con la administración intratecal, por ejemplo, fiebre, dolor de cabeza, rigidez en el cuello, aumento en el recuento celular y en la proteína del líquido cefalorraquídeo. Otras reacciones reportadas ocasionalmente: Fiebre por medicamentos, erupción urticarial, dolor intenso en los sitios de inyección intramuscular y tromboflebitis en los sitios de inyección intravenosa.
Propiedades Farmacocinéticas y Farmacodinámicas:	Farmacodinámica: La Polimixina B tiene acción bactericida contra casi todas las bacterias Gram-negativas, excepto el grupo de Proteus. Las Polimixinas aumentan la permeabilidad de la membrana celular bacteriana, lo que lleva a la muerte de la célula. Todas las bacterias Gram-positivas, hongos y cocos Gram-negativos son resistentes a la Polimixina B. Se deben utilizar métodos adecuados al realizar pruebas de susceptibilidad in vitro de la Polimixina B. Farmacocinética: El sulfato de Polimixina B no se absorbe desde el tracto alimentario normal. Dado que el fármaco pierde el 50 por ciento de su actividad en presencia de suero, los niveles activos en sangre son bajos. Las inyecciones repetidas pueden tener un efecto acumulativo. Los niveles tienden a ser más altos en lactantes y niños. El fármaco se elimina lentamente a través de los riñones. La difusión en los tejidos es pobre y el fármaco no atraviesa la barrera hematoencefálica hacia el líquido cefalorraquídeo. A dosis terapéuticas, el sulfato de Polimixina B causa cierta nefrotoxicidad con daño tubular en grado leve.
Bibliografía	RegistroSanitarioInvimaINVIMA 2023M-0020933 (s.f.). *INVIMA.* Recuperado el 07 de Junio de 2023 FDA. POLYMYXIN B FOR INJECTION USP 500,000 Units. Recuperado el 07 de Junio de 2023 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/060716s018lbl.pdf Polymyxin B Sulphate USP equivalent to Polymyxin B 500,000 Units- PHARMACOLOGY- Gufic. Recuperado el 07 de Junio de 2023

3. PRESENTACIONES COMERCIALES

Presentación	CUM	IUM	Código de barras
CAJA X 10 VIALES	020188747-03	1P1005121005102	7709226371095

CIRCULAR DEL PRODUCTO

Tabletas recubiertas / Tabletas masticables / Gránulos para Suspensión Oral
ISENTRESS®
(raltegravir)

I. CLASE TERAPÉUTICA

ISENTRESS® (raltegravir) es un inhibidor de la transferencia de la cadena de la integrasa del VIH, activo contra el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH-1).

II. INDICACIONES

ISENTRESS® está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1).

III. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

ISENTRESS® se deberá administrar en un régimen combinado con otros agentes antirretrovirales.

ISENTRESS® puede ser administrado con o sin alimentos.

ISENTRESS® está disponible en las siguientes presentaciones

- Tabletas recubiertas de 600 mg para uso una vez al día
- Tabletas recubiertas de 400 mg para uso dos veces al día
- Tabletas masticables en concentraciones de 100 mg (ranurada) y 25 mg, para uso dos veces al día
- Gránulos para suspensión oral (sobres de uso único de 100 mg). Para usar como se describe en las Tablas 1 y 2

Debido a que las formulaciones tienen diferentes perfiles farmacocinéticos, no reemplace la tableta de 400 mg por la de 600 mg para crear una dosis de 1200 mg una vez al día y no reemplace la tableta masticable o gránulos orales para suspensión por la tableta de 400 mg o la de 600 mg.
La dosis máxima de las tabletas masticables es de 300 mg dos veces al día.
La dosis máxima de la suspensión oral es de 100 mg dos veces al día.

Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosificación de ISENTRESS® es:

Adultos:

Recomendaciones de dosis de ISENTRESS en Adultos	
Población	**Dosis recomendada**
Pacientes sin tratamiento previo o pacientes que tienen supresión virológica en un régimen	* 1200 mg (2x600mg) una vez al día ó

inicial de ISENTRESS 400 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día
Pacientes con experiencia previa al tratamiento	400 mg dos veces al día
* No sustituya la tableta de 400 mg por la tableta de 600 mg para crear una dosis de 1200 mg una vez al día.	

Pacientes Pediátricos:

POBLACIÓN	DOSIS RECOMENDADA
Si pesa al menos 40 Kg y bien - Es un paciente sin experiencia previa al tratamiento o - Es un paciente con supresión virológica en un régimen inicial de Isentress® 400 mg dos veces al día	* 1200 mg (2x600mg) una vez al día ó 400 mg dos veces al día ó 300 mg en tabletas masticables dos veces al día (Tabla 1)
Si pesa al menos 25 Kg y es capaz de tragar la tableta	400 mg dos veces al día ó Dosis ponderal en tableta masticable dos veces al día, como se especifica en la Tabla 1
Si al menos tiene 4 semanas de edad y pesa entre 3 Kg a <25 Kg	Dosis ponderal dos veces al día de la suspensión oral o tabletas masticables, como se especifica en la Tabla 2
Desde el nacimiento hasta las 4 semanas (28 días) con un peso de al menos 2 kg †	Dosis ponderal una vez al día o dos veces al día de suspensión oral, como se especifica en la Tabla 3
* No sustituya la tableta de 400 mg por la tableta de 600 mg para crear una dosis de 1200 mg una vez al día. † Para recién nacidos a término. No hay datos disponibles en recién nacidos prematuros.	

Tabla 1: Dosis Recomendada* de ISENTRESS® Tabletas Masticables para pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Dosis	Número de tabletas masticables
25 a < 28	150 mg dos veces al día	1.5 x 100 mg+ dos veces al día
28 a < 40	200 mg dos veces al día	2 x 100 mg dos veces al día
Al menos 40	300 mg dos veces al día	3 x 100 mg dos veces al día

*La recomendación de la dosis ponderal para las tabletas masticables está basada en aproximadamente 6 mg/kg/dosis dos veces al día.
+Las tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.

Tabla 2: Dosis Recomendada* de ISENTRESS® Gránulos para Suspensión Oral y Tabletas Masticables en pacientes pediátricos de al menos 4 semanas de edad y con un peso corporal de 3 Kg a 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Volumen (Dosis) de Suspensión a ser administrada	Número de tabletas masticables
3 a < 4	2,5 mL (25 mg) dos veces al día	
4 a < 6	3,0 mL (30 mg) dos veces al día	
6 a < 8	4 mL (40 mg) dos veces al día	
8 a < 11	6 mL (60 mg) dos veces al día	
11 a < 14+	8 mL (80 mg) dos veces al día	3 x 25 mg dos veces al día

14 a < 20+	10 mL (100 mg) dos veces al día	1 x 100 mg dos veces al día
20 a < 25		1,5 x 100 mg‡ dos veces al día
*La recomendación de la dosis ponderal para las Tabletas masticables y la Suspensión oral está basada en aproximadamente 6 mg/Kg/dosis dos veces al día. +Para un peso entre 11 y 20 Kg se puede usar cualquier presentación. Nota: Las Tabletas masticables están disponibles en una concentración de 25 mg y 100 mg. * Las Tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.		

Tabla 3. Dosis recomendada de ISENTRESS Suspensión Oral en neonatos de término (Recién nacidos a 4 semanas de nacido [28 días]) de edad)

Nota: si la madre ha tomado ISENTRESS 2 a 24 horas antes del nacimiento, la primera dosis del niño debe ser administrada de 24 a 48 horas después.

Peso corporal (Kg)	Volumen (Dosis) de suspensión a ser administrada
Desde el nacimiento hasta 1 semana de nacimiento – Dosis una vez al día	
2 a < 3	0.4 mL (4 mg) una vez al día
3 a < 4	0.5 mL (5 mg) una vez al día
4 a < 5	0.7 mL (7 mg) una vez al día
1 a 4 semanas de nacimiento – Dosis dos veces al día	
2 a < 3	0.8 mL (8 mg) dos veces al día
3 a < 4	1 mL (10 mg) dos veces al día
4 a < 5	1.5 mL (15 mg) dos veces al día
* Las recomendaciones de dosificación se basan en aproximadamente: 1,5 mg / kg / dosis. † Las recomendaciones de dosificación se basan en aproximadamente: 3 mg / kg / dosis.	

Cada sobre de uso único para suspensión oral contiene 100 mg de raltegravir, el cual es suspendido en 10 mL de agua para una concentración final de 10 mg/mL. La suspensión debe ser administrada dentro de los 30 minutos siguientes a la preparación de la mezcla. Para más detalles de la preparación y administración de la suspensión, ver Instrucciones de uso.

IV. CONTRAINDICACIONES

ISENTRESS® está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto.

V. PRECAUCIONES

Reacciones Cutáneas y de Hipersensibilidad Graves
Se han reportado reacciones cutáneas, graves que potencialmente atentan contra la vida y reacciones cutáneas fatales en pacientes que toman ISENTRESS® de forma concomitante con otros medicamentos a los que se asocian estas reacciones. Dentro de estas se incluyen el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. También se han reportado reacciones de hipersensibilidad y se caracterizaron por erupción, hallazgos constitucionales y algunas veces, disfunción en órganos, incluyendo falla hepática. Descontinuar ISENTRESS® y otros agentes sospechosos inmediatamente si hay signos o síntomas de reacciones cutáneas graves o se desarrollan reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitadas a, erupción grave o erupción acompañada por fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o de

articulaciones, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). Debe vigilarse el estado clínico incluyendo las aminotransferasas hepáticas e iniciarse tratamiento apropiado. La demora en la interrupción del tratamiento de ISENTRESS® u otros agentes sospechosos después del inicio de erupción grave puede resultar en una reacción que atente contra la vida.

Interacciones Farmacológicas
Antiácidos
La coadministración de ISENTRESS® 400 mg dos veces al día con antiácidos con aluminio y magnesio resultó en niveles plasmáticos de raltegravir reducidos. La coadministración de ISENTRESS® 400 mg con antiácidos con aluminio y/o magnesio no está recomendada. (Ver Sección X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

La administración conjunta de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con carbonato de calcio y antiácidos que contienen aluminio / magnesio redujo los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda la administración conjunta. (Ver X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Atazanavir
La administración conjunta de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con atazanavir produjo un aumento de los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda la administración conjunta (ver X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Tipranavir / ritonavir
La administración conjunta de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con tipranavir / ritonavir podría provocar una disminución de los niveles plasmáticos valle de raltegravir, por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta (ver X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Inductores potentes de enzimas metabolizadoras de medicamentos
Se debe tener precaución al administrar simultáneamente ISENTRESS® 400 mg dos veces al día con inductores potentes de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 (por ejemplo, rifampicina) debido a la reducción en las concentraciones plasmáticas de raltegravir (Ver Sección X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Los inductores potentes de las enzimas metabolizadoras de fármacos (p. Ej. rifampicina) no se han estudiado con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, pero podrían provocar una disminución del nivel plasmático mínimo de raltegravir, por lo tanto, la administración conjunta con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día no se recomienda (ver X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Síndrome de Reconstitución Inmune
Durante la fase inicial del tratamiento, los pacientes que responden a la terapia antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (tales como el complejo *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, y tuberculosis, o la reactivación del virus varicela zoster), las cuales pueden necesitar evaluación y tratamiento adicionales.

También se han reportado trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves) en el contexto de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo informado de la aparición es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

VI. EMBARAZO

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad sobre el desarrollo en conejos (a dosis máximas de 1000 mg/kg/día) y ratas (a dosis máximas de 600 mg/kg/día). Las dosis máximas en estos estudios produjeron en estas especies exposiciones sistémicas de aproximadamente 3 a 4 veces por encima de la exposición a la dosis recomendada para seres humanos. No se observaron cambios externos, viscerales ni esqueléticos relacionados con el tratamiento en los conejos. Se apreciaron aumentos relacionados con el tratamiento sobre los controles en la incidencia de costillas supernumerarias en ratas a dosis de 600 mg/kg/día (exposiciones de 4.4 veces por encima de la exposición a la dosis recomendada para seres humanos). Tanto en los conejos como en las ratas, no se observaron efectos relacionados con el tratamiento en la supervivencia embrionaria/fetal o pesos fetales.

En las ratas, a una dosis materna de 600 mg/kg/día, las concentraciones promedio del fármaco en el plasma fetal fueron de aproximadamente 1.5 a 2.5 veces mayores que en el plasma materno 1 hora y 24 horas después de la dosis, respectivamente. En los conejos, a una dosis materna de 1000 mg/kg/día, las concentraciones promedio del fármaco en el plasma fetal fueron de aproximadamente el 2% de la concentración promedio materna tanto 1 como 24 horas después de la dosis. Estudios toxicocinéticos demostraron transferencia placentaria del fármaco en ambas especies.

Registro de antirretrovirales en el embarazo

Con el fin de monitorizar los desenlaces materno-fetales de pacientes embarazadas expuestas a ISENTRESS, se ha establecido un Registro Internacional de Antirretrovirales en el Embarazo. Se alienta a los médicos a registrar a las pacientes vía correo electrónico al SM_APR@INCResearch.com o vía fax al número +1-910-256-0637 (en los E.U.A. y en Canadá, llame al 1-800-258-4263).

Datos del Registro de Antirretrovirales en el Embarazo (APR por sus siglas en inglés): Con base en los informes prospectivos del APR de más de 550 exposiciones a raltegravir durante el embarazo resultante en nacimientos vivos (incluyendo más de 300 exposiciones en el primer trimestre), no hubo diferencia entre el riesgo general de defectos al nacimiento por el uso de raltegravir comparado con la tasa de defectos de nacimiento de fondo de 2,7% en la población de referencia de Estados Unidos del Programa de Defectos Congénitos Metropolitano de Atlanta (MACDP por sus siglas en inglés).

Se puede considerar el uso durante el embarazo de ISENTRESS 400 mg dos veces al día, si se considera clínicamente necesario. Datos existentes de poscomercialización sugieren que la tolerabilidad y la seguridad de ISENTRESS 400 mg dos veces al día en mujeres embarazadas es consistente con las observadas en otras poblaciones.

No hay datos sobre el uso de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en mujeres embarazadas

VII. MADRES LACTANTES

Se desconoce si raltegravir se secreta en la leche humana. Sin embargo, raltegravir se secreta en la leche de ratas lactantes. En las ratas, a una dosis materna de 600 mg/kg/día, las concentraciones promedio del fármaco en la leche fueron aproximadamente 3 veces mayores que en el plasma materno. No se recomienda la lactancia materna durante la ingesta de ISENTRESS®. Además, se recomienda que las madres infectadas por VIH no amamanten a sus bebés para evitar el riesgo posnatal de transmisión del VIH.

VIII. USO PEDIÁTRICO

Se evaluaron la seguridad, tolerabilidad, perfil farmacocinético y eficacia de ISENTRESS® dos veces al día en un estudio clínico multicéntrico, abierto en infantes, niños y adolescentes desde 4 semanas de edad hasta los 18 años infectados con VIH-1 denominado IMPAACT P1066. El perfil de seguridad fue comparable al observado en adultos (Ver sección XI. EFECTOS SECUNDARIOS). Ver sección III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN para las recomendaciones para niños de 4 semanas de edad y mayores.

También se estudiaron la seguridad, la tolerabilidad y el perfil farmacocinético de ISENTRESS en 42 recién nacidos a término expuestos al VIH-1 (≥37 semanas de edad gestacional y ≥2000 g), que recibieron 2 dosis únicas de ISENTRESS Gránulos para suspensión oral, dentro de las 48 horas posteriores al nacimiento y el Día 7 a 10 de edad, o un régimen de dosis múltiples de ISENTRESS durante las primeras 6 semanas de edad, en combinación con otros agentes antirretrovirales, en IMPAACT P1110. Todos los bebés fueron seguidos por seguridad durante un total de 24 semanas. El perfil de seguridad en los recién nacidos fue generalmente similar a lo observado en sujetos mayores tratados con ISENTRESS. (Ver XI. EFECTOS SECUNDARIOS). Ver III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN para recomendaciones de dosificación para neonatos.

ISENTRESS 1200 mg (2 X 600 mg) una vez al día no se ha estudiado en pacientes pediátricos. Sin embargo, el modelado y la simulación de farmacocinética de la población respaldan el uso de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en pacientes pediátricos que pesen al menos 40 kg.

IX. USO EN ANCIANOS

Los estudios clínicos de ISENTRESS® no incluyeron números suficientes de pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardiaca, y de enfermedades concomitantes u otro tratamiento farmacológico.

X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Efecto de Raltegravir en la farmacocinética de otros agentes

Raltegravir no inhibe (IC_{50}>100 µM) al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A *in vitro*. Además, *in vitro*, raltegravir no indujo al CYP3A4. Un estudio de interacción farmacológica con midazolam confirmó la baja propensión de raltegravir a alterar la farmacocinética de agentes metabolizados por el CYP3A4 *in vivo*, demostrando una falta de efecto significativo de raltegravir sobre la farmacocinética de midazolam, un sustrato sensible del CYP3A4.

De manera similar, raltegravir no es un inhibidor (IC_{50}>50 µM) de las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) probadas (UGT1A1, UGT2B7), y raltegravir no inhibe el transporte mediado por la glucoproteína-P. De acuerdo con esta información, no se espera que ISENTRESS® afecte la farmacocinética de fármacos que son sustratos de estas enzimas o de la glucoproteína-P (por ejemplo, inhibidores de la proteasa, NNRTIs, metadona, analgésicos opioides, estatinas, antifúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones y agentes contra la disfunción eréctil).

En estudios de interacción farmacológica realizados utilizando la dosis de 400 mg dos veces al día, raltegravir no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de los siguientes fármacos: anticonceptivos hormonales, metadona, maraviroc, tenofovir, midazolam, lamivudina, etravirina, darunavir/ritonavir y boceprevir. En un estudio de interacción farmacológica de dosis múltiples, los valores ABC de etinil estradiol y norelgestromina fueron 98% y 114%, respectivamente, cuando se administraron simultáneamente con raltegravir comparados a cuando se administraron sin raltegravir. En un estudio de interacción farmacológica de dosis múltiples, el ABC y las concentraciones mínimas de tenofovir, al ser coadministrado con raltegravir, fueron del 90% y 87% de los valores obtenidos con la monoterapia con fumarato disoproxil tenofovir. En otro estudio de interacción farmacológica, el ABC de midazolam en coadministración fue del 92% del valor obtenido con midazolam solo. En un estudio de Fase II, la farmacocinética de lamivudina fue similar en pacientes que recibieron combinaciones con raltegravir frente a combinaciones con efavirenz. Los resultados de los estudios clínicos realizados para ISENTRESS 400 mg dos veces al día para evaluar el efecto de raltegravir en medicamentos coadministrados y presentados en la Tabla 4 se pueden extender a raltegravir 1200 mg una vez al día, a menos que se indique lo contrario.

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Raltegravir

Raltegravir no es un sustrato de las enzimas citocromo P450 (CYP).

Según estudios *in vivo* e *in vitro*, raltegravir se elimina principalmente por metabolismo a través de una vía de glucuronidación mediada por UGT1A1.

Inductores de enzimas metabolizadoras de medicamentos

La coadministración de ISENTRESS® en una dosis de 400 mg dos veces al día con fármacos que son inductores potentes de UGT1A1, tales como rifampicina (un inductor de numerosas enzimas metabolizadoras de fármacos), reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Se debe tener precaución al administrar simultáneamente 400 mg dos veces al día de ISENTRESS® con rifampicina u otros inductores potentes de la UGT1A1 (Ver sección V. PRECAUCIONES). No se conoce el impacto de otros inductores potentes de enzimas metabolizadoras de fármacos como fenitoína y fenobarbital sobre UGT1A1. Otros inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de San

Juan, pioglitazona) pueden ser utilizados con la dosis recomendada de ISENTRESS® 400 mg dos veces al día.

Se desconoce el impacto de los fármacos que son inductores potentes de UGT1A1 como la rifampicina en ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, pero es probable que la administración conjunta disminuya los niveles mínimos de raltegravir en función de la reducción en las concentraciones mínimas observadas con ISENTRESS 400 mg dos veces al día; por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. Se desconoce el impacto de otros inductores potentes de las enzimas metabolizadoras de fármacos, como la fenitoína y el fenobarbital, en UGT1A1, por lo que no se recomienda la administración conjunta con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. En estudios de interacción farmacológica, efavirenz no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, por lo tanto, otros inductores menos potentes (p. Ej., efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de San Juan, pioglitazona) pueden usarse con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Inhibidores de UGT1A1
La coadministración de ISENTRESS® con fármacos que se sabe que son potentes inhibidores de UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir) incrementa los niveles plasmáticos de raltegravir. Sin embargo, el grado del aumento es moderado y la terapia combinada con estos inhibidores fue bien tolerada en los estudios clínicos, de tal manera que no se requiere ningún ajuste de la dosis para ISENTRESS® 400 mg dos veces al día.

La administración conjunta de atazanavir con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día aumentó significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y atazanavir

Antiácidos
La administración simultánea de ISENTRESS® 400 mg dos veces al día con antiácidos que contienen cationes metálicos divalentes puede reducir la absorción de raltegravir por quelación, resultando en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir. Tomando un antiácido con aluminio y magnesio dentro de 6 horas de la administración de ISENTRESS® se disminuyen significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir. Por tanto, no se recomienda la administración concomitante de ISENTRESS® 400 mg dos veces al día y antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio. La administración concomitante de ISENTRESS® 400 mg dos veces al día con un antiácido de carbonato de calcio redujo los niveles plasmáticos de raltegravir; sin embargo, esta interacción no es considerada clínicamente significativa. Por tanto, cuando ISENTRESS® 400 mg dos veces al día es administrado simultáneamente con antiácidos que contienen carbonato de calcio, no se recomienda un ajuste en la dosis.

La administración conjunta de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con antiácidos que contienen aluminio / magnesio y carbonato de calcio puede dar lugar a reducciones clínicamente significativas en los niveles plasmáticos mínimos de raltegravir. Con base en estos hallazgos, no se recomienda la administración conjunta de antiácidos que contengan aluminio / magnesio y carbonato de calcio con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Agentes que incrementan el pH Gástrico
La administración simultánea de ISENTRESS® 400 mg dos veces al día con medicamentos que se conoce que incrementan el pH gástrico (por ejemplo, omeprazol) puede incrementar los niveles plasmáticos de raltegravir basados en el incremento en la solubilidad de ISENTRESS® a un pH más alto. En los Protocolos 018 y 019 se observaron perfiles de seguridad comparables en sujetos que recibieron ISENTRESS® 400 mg dos veces al día en combinación con inhibidores de la bomba de protones (PPIs, por sus siglas en inglés) o bloqueadores H2. Basados en estos datos, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores H2 pueden ser coadministrados con ISENTRESS® 400 mg dos veces al día sin ajuste en la dosis.

El análisis farmacocinético poblacional de ONCEMRK (Protocolo 292) mostró que la administración conjunta de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con PPIs o bloqueadores H2 no produjo cambios estadísticamente significativos en la farmacocinética de raltegravir. Se obtuvieron resultados comparables de eficacia y seguridad en ausencia o presencia de estos agentes que alteran el pH gástrico. Con base en estos datos, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores H2 pueden coadministrarse con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Consideraciones adicionales
En estudios de interacción farmacológica de ISENTRESS 400 mg dos veces al día, atazanavir, efavirenz, ritonavir, tenofovir y tipranavir/ritonavir no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de raltegravir. Rifampicina, que es un inductor potente de las enzimas metabolizadoras de fármacos, provocó una disminución en los niveles mínimos de raltegravir (Ver Subsección de Inductores de enzimas metabolizadoras de medicamentos e Inhibidores de UGT1A1 antes mencionadas).

No se han realizado estudios para evaluar las interacciones farmacológicas de ritonavir, tipranavir / ritonavir, boceprevir o etravirina con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. Mientras que las magnitudes de cambio en la exposición a raltegravir de ISENTRESS 400 mg dos veces al día por ritonavir, boceprevir o etravirina fueron pequeñas, el impacto de tipranavir / ritonavir fue mayor (GMR C_{valle} = 0.45, GMR AUC = 0.76). No se recomienda la administración conjunta de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y tipranavir / ritonavir.

Estudios previos de ISENTRESS 400 mg dos veces al día mostraron que la administración conjunta de fumarato disoproxil de tenofovir (un componente de TRUVADA™) aumentó la exposición a raltegravir. TRUVADA™ fue identificado para aumentar la biodisponibilidad de raltegravir 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en un 12%, sin embargo, su impacto no es clínicamente significativo. Por lo tanto, se permite la administración conjunta de TRUVADA™ e ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Todos los estudios de Interacción fueron realizados en adultos. Las interacciones de medicamentos están descritas en la Tabla 4.

Tabla 4: Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Raltegravir en adultos

Fármaco Coadministrado	Dosis/Esquema del Fármaco Coadministrado	Dosis/Esquema de Raltegravir	Tasa (Intervalo de Confianza del 90%) de los Parámetros Farmacocinéticos de Raltegravir con/sin un Fármaco Coadministrado; Sin Efecto = 1.00

			n	C_{max}	ABC	C_{min}
antiácido de aluminio e hidróxido de magnesio	20 mL dosis única administrada con raltegravir	400 mg dos veces al día	25	0.56 (0.42, 0.73)	0.51 (0.40, 0.65)	0.37 (0.29, 0.48)
	20 mL dosis única administrada 2 horas antes de raltegravir		23	0.49 (0.33, 0.71)	0.49 (0.35, 0.67)	0.44 (0.34, 0.55)
	20 mL dosis única administrada 2 horas después de raltegravir		23	0.78 (0.53, 1.13)	0.70 (0.50, 0.96)	0.43 (0.34, 0.55)
	20 mL dosis única administrada 6 horas antes de raltegravir		16	0.90 (0.58, 1.40)	0.87 (0.64, 1.18)	0.50 (0.39, 0.65)
	20 mL dosis única administrada 6 horas después de raltegravir		16	0.90 (0.58, 1.41)	0.89 (0.64, 1.22)	0.51 (0.40, 0.64)
antiácido de aluminio e hidróxido de magnesio	20 mL dosis única administrados 12 horas después de raltegravir	1200 mg en dosis única	19	0.86 (0.65, 1.15)	0.86 (0.73, 1.03)	0.42 (0.34, 0.52)
antiácido de carbonato de calcio	3000 mg dosis única administrados con raltegravir	1200 mg en dosis única	19	0.26 (0.21, 0.32)	0.28 (0.24, 0.32)	0.52 (0.45, 0.61)
	3000 mg dosis única administrados 12 horas después de raltegravir			0.98 (0.81, 1.17)	0.90 (0.80, 1.03)	0.43 (0.36, 0.51)
atazanavir	400 mg diarios	100 mg en dosis única	10	1.53 (1.11, 2.12)	1.72 (1.47, 2.02)	1.95 (1.30, 2.92)
atazanavir	400 mg diarios	1200 mg en dosis única	14	1.16 (1.01, 1.33)	1.67 (1.34, 2.10)	1.26 (1.08, 1.46)
atazanavir/ritonavir	300 mg/100 mg diarios	400 mg dos veces al día	10	1.24 (0.87, 1.77)	1.41 (1.12, 1.78)	1.77 (1.39, 2.25)
boceprevir	800 mg tres veces al día	400 mg en dosis única	22	1.11 (0.91, 1.36)	1.04 (0.88, 1.22)	0.75 (0.45, 1.23)
antiácido de carbonato de calcio	3000 mg dosis única	400 mg dos veces al día	24	0.48 (0.36, 0.63)	0.45 (0.35, 0.57)	0.68 (0.53, 0.87)
darunavir/ ritonavir	600 mg/100 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	6	0.67 (0.33, 1.37)	0.71 (0.38, 1.33)	1.38 (0.16, 12.12)
efavirenz	600 mg diarios	400 mg en dosis única	9	0.64 (0.41, 0.98)	0.64 (0.52, 0.80)	0.79 (0.49, 1.28)
efavirenz	600 mg diarios	1200 mg en dosis única	21	0.91 (0.70, 1.17)	0.86 (0.73, 1.01)	0.94 (0.76, 1.17)
etravirina	200 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	19	0.89 (0.68, 1.15)	0.90 (0.68, 1.18)	0.66 (0.34, 1.26)
omeprazol	20 mg diarios	400 mg en dosis única	14 (10 para ABC)	4.15 (2.82, 6.10)	3.12 (2.13, 4.56)	1.46 (1.10, 1.93)
rifampicina	600 mg diarios	400 mg en dosis única	9	0.62 (0.37, 1.04)	0.60 (0.39, 0.91)	0.39 (0.30, 0.51)
rifampicina	600 mg diarios	800 mg dos veces al día	14	1.62* (1.12, 2.33)	1.27* (0.94, 1.71)	0.47* (0.36, 0.61)
ritonavir	100 mg dos veces al día	400 mg en dosis única	10	0.76 (0.55, 1.04)	0.84 (0.70, 1.01)	0.99 (0.70, 1.40)
fumarato disoproxil de tenofovir	300 mg diarios	400 mg dos veces al día	9	1.64 (1.16, 2.32)	1.49 (1.15, 1.94)	1.03 (0.73, 1.45)
tipranavir/ ritonavir	500 mg/200 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	15 (14 para C_{min})	0.82 (0.46, 1.46)	0.76 (0.49, 1.19)	0.45 (0.31, 0.66)

*Comparado con la administración de 400 mg dos veces al día solo

XI. EFECTOS SECUNDARIOS

EN ADULTOS

EXPERIENCIAS ADVERSAS EN PACIENTES CON EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO

La evaluación de la seguridad de ISENTRESS® en pacientes con exposición previa a tratamiento se basa en la información de seguridad global obtenida de los estudios clínicos aleatorizados P018 y P019, que informaron el uso de la dosis recomendada de ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día en combinación con una terapia de fondo optimizada (OBT, por sus siglas en inglés) en 462 pacientes, en comparación con 237 pacientes que tomaron placebo en combinación con la OBT. Durante el tratamiento en doble ciego, el seguimiento total fue de 1051 pacientes-años en el grupo que recibió ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día y de 322 pacientes-años en el grupo que recibió placebo.

En el caso de los pacientes del grupo que recibió ISENTRESS® 400 mg dos veces al día + OBT (seguimiento promedio de 118.7 semanas) y en el grupo de comparación que recibió placebo + OBT (seguimiento promedio de 71.0 semanas) en el análisis combinado correspondiente a los estudios P018 y P019, las experiencias clínicas adversas informadas con mayor frecuencia (>10% en cualquier grupo) de todas las intensidades e independientemente de la causalidad fueron: diarrea en el 26.6% y 24.9%, náusea en el 13.6% y 16.0%, cefalea en el 12.1% y 13.5%, nasofaringitis en el 14.3% y 8.9%, fatiga en el 12.1% y 5.9%, infección respiratoria del tracto superior en el 15.8% y 10.1%, bronquitis en el 12.1% y 6.8%, pirexia en el 9.7% y 13.9%, vómito en el 8.9% y 11.0% de los pacientes, respectivamente. En este análisis combinado, los índices de descontinuación de la terapia debido a experiencias adversas (clínicas y en el laboratorio) fueron del 4.5% en los pacientes que recibieron ISENTRESS® + OBT y del 5.5% en los pacientes que recibieron placebo + OBT.

Eventos Adversos relacionados a Medicamentos

Las experiencias adversas clínicas nombradas a continuación fueron consideradas por los investigadores como de intensidad moderada a grave y de causalidad relacionada con ISENTRESS® o placebo solos o en combinación con OBT.

En la Tabla 5 se presentan las experiencias adversas clínicas relacionadas con el medicamento de intensidad moderada a grave que se produjeron en ≥2% de los pacientes adultos con exposición previa a tratamiento en cualquier grupo de tratamiento.

Tabla 5: Porcentaje de Pacientes con Experiencias Adversas Relacionadas con el Medicamento* de Intensidad Moderada a Grave que se Produjeron en ≥2% de los pacientes adultos con exposición previa a tratamiento en Cualquier Grupo de Tratamiento**

Clase de Órgano y Sistema, Término Preferido	Estudios Aleatorizados P018 y P019	
	ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día + OBT N = 462	Placebo + OBT N = 237
	Seguimiento Promedio (semanas) 118.7 %	Seguimiento Promedio (semanas) 71.0 %

Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	1.5	2.1
Trastornos en el Sistema Nervioso		
Cefalea	2.2	0.4
* Incluye experiencias adversas al menos posible, probable o muy probablemente relacionadas con el fármaco **N=número total de pacientes por grupo de tratamiento		

Las experiencias adversas clínicas relacionadas con el medicamento, que se produjeron en menos del 2% de los pacientes sin tratamiento previo (n=462) que recibieron ISENTRESS® + OBT, y tuvieron una intensidad de moderada a grave, figuran a continuación por Clase de Órgano y Sistema.

[Comunes (≥1/100, <1/10), Poco comunes (≥1/1.000, <1/100)]

Trastornos Cardiacos
Poco comunes: extrasístoles ventriculares

Trastornos en el Oído y Laberinto
Poco comunes: vértigo

Trastornos Oculares
Poco comunes: discapacidad visual

Trastornos Gastrointestinales
Comunes: diarrea, náusea.
Poco comunes: dolor abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal superior, vómito, estreñimiento, malestar abdominal, dispepsia, flatulencia, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, boca seca, eructos.

Trastornos Generales y Trastornos en el Lugar de la Administración
Comunes: astenia, fatiga
Poco comunes: pirexia, escalofríos, edema facial, edema periférico.

Trastornos Hepatobiliares
Poco comunes: hepatitis

Trastornos en el Sistema Inmunológico
Poco comunes: hipersensibilidad al fármaco

Infecciones e Infestaciones
Poco comunes: herpes simple, herpes genital, gastroenteritis

Investigaciones
Poco comunes: disminución de peso, aumento de peso

Trastornos del Metabolismo y Nutrición
Poco comunes: diabetes mellitus, dislipidemia, aumento del apetito, disminución del apetito

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo
Poco comunes: artralgia, mialgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, osteoporosis, poliartritis

Trastornos del Sistema Nervioso
Poco comunes: mareos, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea tensional, temblor

Trastornos Psiquiátricos
Poco comunes: depresión, insomnio, ansiedad

Trastornos Renales y Urinarios
Poco comunes: nefritis, nefrolitiasis, nicturia, insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial.

Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamas
Poco comunes: ginecomastia

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos
Poco comunes: epistaxis

Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo
Poco comunes: lipodistrofia adquirida, erupción, hiperhidrosis, dermatitis acneiforme, eritema, lipohipertrofia, sudoración nocturna, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica, xerodermia, prurigo, lipoatrofia, prurito

Eventos Graves
Se reportaron las siguientes experiencias adversas clínicas graves relacionadas con el medicamento en los estudios clínicos: gastritis, hepatitis, insuficiencia renal, herpes genital, sobredosis accidental.

EXPERIENCIAS ADVERSAS EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO

La seguridad de ISENTRESS® se evaluó en sujetos sin exposición previa a tratamiento infectados con VIH en dos estudios Fase 3: STARTMRK (Protocolo 021) que evaluó ISENTRESS 400 mg dos veces al día vs efavirenz, ambos en combinación con emtricitabina + fumarato disoproxil de tenofovir y ONCEMRK (Protocolo 292) evaluó ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día versus ISENTRESS 400 mg dos veces al día, ambos en combinación con emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir.

STARTMRK (Protocolo 021; ISENTRESS® 400 mg dos veces al día)

La siguiente evaluación de seguridad de ISENTRESS® en pacientes sin exposición previa a tratamiento se basa en el Protocolo 021 (STARTMRK), un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo de pacientes sin exposición previa a tratamiento, con ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día en combinación con una dosis fija de emtricitabina 200 mg (+) fumarato disoproxil de tenofovir 245 mg, (N=281) versus efavirenz (EFV) 600 mg a la hora de acostarse en combinación con emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir (N=282). Durante el tratamiento doble ciego, el seguimiento total para los pacientes con ISENTRESS®

de 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir fue de 1104 pacientes-año y para los pacientes con efavirenz de 600 mg a la hora de acostarse + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir fue de 1036 pacientes-año.

En el grupo que recibió ISENTRESS®, el número (%) de pacientes con experiencias adversas clínicas y con experiencias adversas relacionadas al fármaco fue menos frecuente que en el grupo que recibió efavirenz, basado en los valores P nominales (0.325 y <0.001, respectivamente). En este estudio, las tasas de descontinuación de la terapia debido a experiencias adversas (clínicas y de laboratorio) fueron de 5.0% en los pacientes que recibieron ISENTRESS® + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir y de 10.0% en los pacientes que recibieron efavirenz + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir

En el caso de los pacientes del grupo que recibió ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) tenofovir y del grupo que recibió el comparador, efavirenz 600 mg a la hora de acostarse + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir, las experiencias adversas clínicas reportadas con mayor frecuencia (>10% en cualquier grupo), de todas las intensidades e independientemente de la causalidad se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Porcentaje de Sujetos con las Experiencias Adversas Reportadas con Mayor Frecuencia (>10%) de Todas las Intensidades* e Independientemente de la Causalidad que se Produjeron en Pacientes Adultos sin Exposición Previa a Tratamiento en Cualquier Grupo de Tratamiento

Clase de Órgano y Sistema, Experiencias Adversas	Estudio Aleatorizado P021	
	ISENTRESS® 400 mg Dos veces al día + Emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir (n = 281)† %	Efavirenz 600 mg (a la hora de acostarse) + Emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir (n = 282)† %
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	25.6	27.0
Náusea	16.7	14.5
Vómito	8.2	10.6
Trastornos Generales y Trastornos en el lugar de la Administración		
Fatiga	9.3	13.5
Pirexia	15.7	13.8
Infecciones e Infestaciones		
Influenza	11.7	13.5
Nasofaringitis	26.7	22.3
Infección respiratoria del tracto superior	21.4	20.2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	8.5	11.7
Dolor de espalda	12.1	9.9
Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareos	16.4	38.3
Cefalea	26.0	28.4
Trastornos Psiquiátricos		
Sueños anormales	8.2	13.1
Ansiedad	8.9	11.0
Depresión	10.3	11.7
Insomnio	15.7	14.9
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Tos	16.7	12.1

Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo		
Erupción	7.8	13.8

*Las intensidades se definen como: Leve (conciencia de un signo o síntoma, pero fácilmente tolerado); Moderada (incomodidad suficiente para causar interferencia con las actividades usuales); Grave (incapacitante con inhabilidad para trabajar o realizar las actividades usuales).
†n=Número total de pacientes por grupo de tratamiento.

Eventos del SNC

En los pacientes sin exposición previa a tratamiento (P021) las experiencias adversas del sistema Nervioso Central (SNC), medidas por la proporción de pacientes con 1 o más síntomas en el SNC (descritas a continuación), fueron reportadas significativamente con menos frecuencia en el grupo que recibió ISENTRESS® + emtricitabina (+) tenofovir en comparación con el grupo que recibió efavirenz + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir , p <0.001, <0.001 y <0.001 para eventos acumulativos a lo largo de las Semanas 8, 48 y 96, respectivamente. El porcentaje de pacientes con 1 o más síntomas SNC en el grupo que recibió ISENTRESS® fue de 20.3% comparado con 52.1% del grupo que recibió efavirenz para la Semana 8, y 26.3% comparado con 58.5% para la Semana 48 y 28.8% comparado con 60.6% para la Semana 96. Las experiencias adversas del SNC para este análisis fueron: mareo, insomnio, deterioro de la concentración, somnolencia, depresión, pesadillas, estado de confusión, ideas suicidas, trastorno del sistema nervioso, trastorno psicótico, sueños anormales, intento de suicidio, psicosis aguda, delirio, nivel de conciencia deprimido, alucinación, alucinación auditiva, suicidio y depresión mayor.

Experiencias Adversas Relacionadas al medicamento

Las reacciones adversas clínicas nombradas a continuación fueron consideradas por los investigadores como de intensidad moderada a grave y de causalidad relacionada con ISENTRESS® o efavirenz solos o en combinación con emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir.

En la Tabla 7 se presentan las reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de intensidad moderada a grave que se produjeron en ≥2% de los pacientes adultos sin exposición previa a tratamiento en cualquier grupo de tratamiento.

Tabla 7: Porcentaje de Pacientes con Experiencias Adversas Relacionadas con el medicamento* de Intensidad Moderada a Grave que se Produjeron en ≥2% de Pacientes Adultos sin Exposición Previa a Tratamiento en Cualquier Grupo de Tratamiento**

Clase de Órgano y Sistema, Término Preferido	Estudio Aleatorizado P021	
	ISENTRESS® 400 mg Dos veces al día + Emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir N = 281 %	Efavirenz 600 mg (a la hora de acostarse) + Emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir N = 282 %
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	1.1	2.8
Náusea	2.8	3.5
Trastornos Generales y Trastornos en el lugar de la Administración		
Fatiga	1.8	2.8
Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareo	1.8	6.4

Cefalea	3.9	5.0
Trastornos Psiquiátricos		
Insomnio	3.6	3.9
Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo		
Erupción	0.0	2.8
Erupción Maculopapular	0.0	2.5
* Incluye experiencias adversas al menos posible, probable, o muy probablemente relacionadas con el fármaco **N=Número total de pacientes por grupo de tratamiento		

Las experiencias adversas clínicas relacionadas con el fármaco que se produjeron en menos del 2% de los pacientes sin exposición previa a tratamiento (n=281) que recibieron ISENTRESS® + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir y tuvieron una intensidad de moderada a grave, figuran a continuación por Clase de Órgano y Sistema.

[Comunes (≥1/100, <1/10), Poco comunes (≥1/1,000, <1/100)]

Trastornos en la Sangre y Sistema Linfático
Poco comunes: dolor en los ganglios linfáticos, neutropenia, anemia, linfadenopatía.

Trastornos en el Oído y Laberinto
Poco comunes: tinnitus, vértigo

Trastornos Gastrointestinales
Comunes: diarrea, dolor abdominal
Poco comunes: vómito, dolor abdominal superior, dispepsia, duodenitis erosiva, enfermedad por reflujo gastroesofágico, distensión abdominal.

Trastornos Generales y Condiciones en el sitio de Administración
Comunes: fatiga, astenia
Poco comunes: masa submandibular

Trastornos hepatobiliares
Poco comunes: hepatitis alcohólica

Trastornos en el Sistema Inmunológico
Poco comunes: síndrome de reconstitución inmune

Infecciones e Infestaciones
Poco comunes: herpes zoster, gastroenteritis, foliculitis, absceso en los ganglios linfáticos

Trastornos en el Metabolismo y Nutrición
Poco comunes: disminución del apetito, hipercolesterolemia, trastorno de grasa corporal

Trastornos Musculoesqueléticos y en el Tejido Conectivo
Poco comunes: artritis, dolor de cuello

Trastornos en el Sistema Nervioso
Comunes: mareo

Poco comunes: hipersomnia, somnolencia, deterioro de la memoria

Trastornos Psiquiátricos
Comunes: sueños anormales, pesadillas, depresión
Poco comunes: ansiedad, trastorno mental, estado de confusión, depresión mayor, intento de suicidio.

Trastornos Renales y Urinarios
Comunes: nefrolitiasis

Trastornos en el Sistema Reproductivo y Mamas
Poco comunes: disfunción eréctil

Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo
Poco comunes: acné, alopecia, lesiones de la piel, lipoatrofia

Eventos Graves

Se reportaron las siguientes experiencias adversas graves relacionadas con el fármaco en el estudio clínico P021, en pacientes sin exposición previa a tratamiento que recibieron ISENTRESS® + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir: anemia, síndrome de reconstitución inmune, trastorno mental, intento de suicidio, depresión.

ONCEMRK (Protocolo 292; ISENTRESS 1200 mg [2 x 600 mg] una vez al día)

La seguridad de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo en 797 pacientes infectados con VIH-1 sin tratamiento previo, comparando 531 pacientes que recibieron ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con 266 pacientes que recibieron ISENTRESS 400 mg dos veces al día, cada uno en combinación con emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir. El seguimiento total para pacientes con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día fue de 913.3 pacientes-año y para ISENTRESS 400 mg dos veces al día fue de 450.1 pacientes-año.

La proporción de pacientes con experiencias adversas clínicas y de laboratorio relacionadas con el fármaco en el grupo que recibió ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, y el grupo que recibió ISENTRESS 400 mg dos veces al día fue generalmente similar (26.0%, 1.3% versus 26.7%, 2.3%, respectivamente).

Las tasas de interrupción de la terapia debido a experiencias adversas clínicas y de laboratorio fueron de 0.9% y 0.4% en pacientes que recibieron ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y 2.3% y 0% en pacientes que recibieron ISENTRESS 400 mg dos veces al día.

Las experiencias adversas clínicas más comúnmente reportadas (> 10% en cualquier grupo de tratamiento), de todas las intensidades e independientemente de la causalidad, respectivamente, fueron cefalea (16.0% versus 13.9%), náusea (13.6% versus 12.8%), diarrea (13.4% versus 12.8%), infección del tracto respiratorio superior (12.6% versus 10.2%) y nasofaringitis (12.2% versus 9.8%).

No hubo reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de intensidad moderada a grave que ocurrieran en ≥2% de los pacientes, reportadas en cualquiera de los grupos de tratamiento.

Las tasas de experiencias adversas clínicas graves fueron similares entre los pacientes que recibieron ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y en los pacientes que recibieron ISENTRESS 400 mg dos veces al día (9.2% versus 15.8%, respectivamente). Las tasas de experiencias adversas clínicas graves relacionadas con medicamentos también fueron similares entre los grupos de tratamiento (0.2% versus 0.8%, respectivamente).

EXPERIENCIAS ADVERSAS SELECCIONADAS - ADULTOS

Se informó de la aparición de cáncer en pacientes con exposición previa a tratamiento que iniciaron ISENTRESS® o placebo, ambos con OBT, y en pacientes sin exposición previa a tratamiento que iniciaron ISENTRESS® o efavirenz, ambos con emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir; varios fueron recurrentes. Los tipos y tasas de tipos específicos de cáncer fueron los esperados en una población altamente inmunodeficiente (muchos tenían recuentos de células CD4+ inferiores a 50 células/mm^3 y la mayoría tenía un diagnóstico previo de SIDA). En estos estudios, el riesgo de desarrollar cáncer fue similar en el grupo que recibió ISENTRESS® y en el grupo que recibió el comparador.

Se observaron anormalidades en los resultados de laboratorio de la creatina quinasa grados 2-4 en sujetos tratados con ISENTRESS® (ver Tabla 8). Se han reportado miopatía y rabdomiólisis. Se debe usar con precaución en pacientes con mayor riesgo de sufrir miopatía o rabdomiólisis, como pacientes que reciban medicamentos concomitantes conocidos como causantes de estas condiciones.

Se observó erupción más comúnmente en pacientes con exposición previa a tratamiento que recibieron regímenes que contenían ISENTRESS® + darunavir comparado con los pacientes que recibieron ISENTRESS® sin darunavir o darunavir sin ISENTRESS®. Sin embargo, la erupción que fue considerada como relacionada al medicamento se observó en tasas similares para los tres grupos. Estas erupciones tuvieron una severidad de leve a moderada y no limitaron la terapia, no hubo ninguna descontinuación del tratamiento debido a la erupción. Se observó erupción menos comúnmente en los pacientes sin exposición previa a tratamiento que recibieron ISENTRESS® comparado con efavirenz, cada uno en combinación con emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir

Pacientes con condiciones coexistentes

Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C

En estudios Fase III de ISENTRESS®, se permitió reclutar pacientes con hepatitis B y/o hepatitis C crónicas (pero no agudas), siempre que las pruebas de función hepática basales no excedieran en 5 veces el límite superior normal. En los estudios de pacientes con experiencia con tratamiento BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 (Protocolos 018 y 019), 16% de todos los pacientes (114/699) estaban coinfectados; en los estudios de pacientes sin exposición previa a tratamiento, STARTMRK (Protocolo 021) y ONCEMRK (Protocolo 292), 6% (34/563) y 2,9% (23/797), respectivamente estaban coinfectados. En general, el perfil de seguridad de ISENTRESS® en pacientes con coinfección de hepatitis B y/o hepatitis C fue similar al de los

pacientes sin coinfección de hepatitis B y/o C, aunque los índices de anormalidades en los resultados de laboratorio de AST y ALT fueron un tanto mayores en el subgrupo con coinfección de hepatitis B y/o hepatitis C para ambos grupos de tratamiento.

EXPERIENCIAS ADVERSAS PEDIÁTRICAS

2 a 18 Años de edad
ISENTRESS® ha sido estudiado en 126 niños y adolescentes de 2 a 18 años infectados con VIH-1, con experiencia previa a tratamiento antirretroviral, en combinación con otros agentes antirretrovirales, en el estudio IMPACT P1066 (Ver Sección VIII. USO PEDIÁTRICO). De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de ISENTRESS®.

En estos 96 niños y adolescentes, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento hasta la Semana 24 fueron comparables con aquellas observadas en adultos.

Un paciente experimentó reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de Grado 3, hiperactividad psicomotora, comportamiento anormal e insomnio; un paciente experimentó una erupción alérgica grave Grado 2.

Un paciente experimentó anormalidades relacionadas con el medicamento en pruebas de laboratorio, AST de Grado 4, y ALT de Grado 3 las cuales fueron consideradas graves.

4 semanas a menos de 2 años de edad
ISENTRESS® ha sido también estudiado en 26 infantes y niños de 4 semanas a menos de 2 años de edad infectados con VIH-1, en combinación con otros agentes antirretrovirales en IMPAACT P1066 (Ver sección VIII Uso Pediátrico).

En estos 26 infantes y niños, la frecuencia, el tipo y la severidad del evento adverso relacionado con el medicamento hasta la Semana 48 fueron comparables a aquellos observados en adultos.

Un paciente experimentó una erupción alérgica grave Grado 3 relacionada al medicamento que resultó en la descontinuación del tratamiento.

Neonatos expuestos al VIH-1
En 42 neonatos tratados con ISENTRESS durante hasta 6 semanas desde el nacimiento, y seguidos durante un total de 24 semanas, en IMPAACT P1110 (ver USO PEDIÁTRICO) no hubo experiencias clínicas adversas relacionadas con el medicamento y tres experiencias adversas de laboratorio relacionadas con el medicamento (una, una neutropenia transitoria de Grado 4 en un sujeto que recibía el régimen que contenía zidovudina para la profilaxis de la transmisión materno infantil (PTMI) y dos elevaciones de bilirrubina (una de cada una, Grado 1 y Grado 2) consideradas no graves y que no requirieron una terapia específica). El perfil de seguridad en neonatos fue generalmente similar al observado en pacientes mayores tratados con ISENTRESS. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de eventos adversos de los recién nacidos en comparación con los adultos.

EXPERIENCIA POSMERCADEO

Se han reportado las siguientes experiencias adversas adicionales en experiencia posmercadeo independientemente de la causalidad:

Trastornos en la Sangre y Sistema Linfático
Trombocitopenia

Trastornos Hepatobiliares
Falla hepática (con y sin hipersensibilidad asociada) en pacientes con enfermedad hepática subyacente y/o medicamentos concomitantes.

Trastornos Musculoesqueléticos y en el Tejido Conectivo
Rabdomiólisis

Trastornos en sistema nervioso central
Ataxia cerebelar.

Trastornos Psiquiátricos
Depresión (particularmente en pacientes con una historia preexistente de enfermedad psiquiátrica), incluidas ideas y comportamientos suicidas

Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo
Síndrome de Stevens-Johnson, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés).

XII. HALLAZGOS EN LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

Anormalidades de Laboratorio

PACIENTES CON EXPERIENCIA PREVIA A TRATAMIENTO

En la Tabla 8 se presentan los porcentajes de pacientes adultos con exposición previa a tratamiento y que recibieron ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día o placebo (ambos con OBT) en los estudios P018 y P019 con anormalidades de laboratorio seleccionadas de Grado 2 a 4, las cuales representan un empeoramiento con respecto a la basal.

Tabla 8: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas de Grado 2 a 4 Reportadas en Pacientes con Exposición Previa a Tratamiento

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	Límite	Estudios aleatorizados P018 y P019 ISENTRESS® de 400 mg dos veces al dia + OBT (N = 462)	Estudios aleatorizados P018 y P019 Placebo + OBT (N = 237)
Química Sanguínea			
Prueba de glucosa sérica en ayunas (no aleatorizada) (mg/dL)			
Grado 2	126 – 250	11.3%	7.5%
Grado 3	251 – 500	2.9%	1.3%

Grado 4	>500	0.0%	0.0%
Bilirrubina total sérica			
Grado 2	1.6 - 2.5 x ULN	5.6%	3.0%
Grado 3	2.6 - 5.0 x ULN	3.0%	2.5%
Grado 4	>5.0 x ULN	0.9%	0.0%
Aspartato aminotransferasa sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	9.5%	8.5%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	4.3%	3.0%
Grado 4	>10.0 x ULN	0.7%	1.3%
Alanina aminotransferasa sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	10.8%	9.7%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	4.8%	2.5%
Grado 4	>10.0 x ULN	1.3%	1.7%
Fosfatasa alcalina sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	2.2%	0.4%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	0.4%	1.3%
Grado 4	>10.0 x ULN	0.7%	0.4%
Creatina Quinasa sérica			
Grado 2	6.0 - 9.9 x ULN	2.6%	2.1%
Grado 3	10.0 - 19.9 x ULN	4.1%	2.5%
Grado 4	>20.0 x ULN	3.0%	1.3%
ULN = Rango del límite superior normal por sus siglas en inglés.			

PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO

STARTMRK (Protocolo 021; ISENTRESS® 400 mg dos veces al día)

En la Tabla 9 se presentan los porcentajes de pacientes adultos sin exposición previa a tratamiento y que recibieron ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día o efavirenz (ambos con emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir) en el estudio P021 con anormalidades de laboratorio seleccionadas de Grado 2 a 4, las cuales representan un empeoramiento con respecto a la basal.

Tabla 9: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas de Grado 2 a 4 Reportadas en Pacientes sin Exposición Previa a Tratamiento

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	Límite	Estudio aleatorizado P021 ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir (N = 281)	Estudio aleatorizado P021 Efavirenz de 600 mg (a la hora de acostarse) + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir (N = 282)
Química Sanguínea			
Prueba de glucosa sérica en ayunas (no aleatorizada) (mg/dL)			
Grado 2	126 – 250	6.6%	6.0%
Grado 3	251 – 500	1.8%	0.8%
Grado 4	>500	0.0%	0.0%
Bilirrubina total sérica			
Grado 2	1.6 - 2.5 x ULN	4.6%	0.4%
Grado 3	2.6 - 5.0 x ULN	0.7%	0.0%

Grado 4	>5.0 x ULN	0.4%	0.0%
Aspartato aminotransferasa sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	7.5%	10.4%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	4.6%	2.9%
Grado 4	>10.0 x ULN	1.1%	0.4%
Alanina aminotransferasa sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	11.0%	11.8%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	1.8%	2.2%
Grado 4	>10.0 x ULN	1.8%	0.7%
Fosfatasa alcalina sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	1.1%	3.2%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	0.0%	0.7%
Grado 4	>10.0 x ULN	0.4%	0.4%
ULN = Rango del límite superior normal por sus siglas en inglés.			

Lípidos, Cambio con respecto a la Basal

En la Tabla 10 se muestran los cambios en los lípidos en ayunas con respecto a la basal, para el estudio P021.

Tabla 10: Valores de Lípidos (P021), Cambio en lípidos séricos con respecto a la Basal a la Semana 240

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	**ISENTRESS® 400 mg dos veces al día N = 207**		**Efavirenz 600 mg a la hora de acostarse N = 187**	
		Cambio con respecto a la Basal a la Semana 240		**Cambio con respecto a la Basal a la Semana 240**
	Promedio Basal	**Cambio Promedio (95% CI)†**	**Promedio Basal**	**Cambio Promedio (95% CI)†**
Colesterol Total (mg/dL)‡	158.8	16.0 (11.5,20.6)	157.1	44.0(37.7,50.4)
Colesterol-HDL (mg/dL)‡	37.9	5.7 (4.3, 6.9)	38.4	12.6 (10.9, 14.4)
Colesterol-LDL (mg/dL)‡	96.2	9.92 (6.1, 13.8)	92.5	25.4 (20.1, 30.7)
Triglicéridos (mg/dL)‡	128.3	1.5 (-9.9, 13.0)	140.6	37.3 (14.3, 60.2)
Total: índice de C-HDL	4.4	-0.2 (-0.4, -0.1)	4.4	0.1 (-0.3, 0.2)
C-no HDL (mg/dL)	121.0	10.3 (6.13, 14.6)	118.7	31.4 (25.1, 37.7)

†Los CIs de 95% dentro del grupo se basaron en una distribución t.

‡Pruebas de laboratorio en ayunas (no aleatorizado) a la Semana 240.

Notas:

ISENTRESS® y efavirenz fueron administrados con emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir

N = Número total de sujetos por grupo de tratamiento con al menos un resultado disponible de la prueba de lípidos. El análisis se basa en todos los datos disponibles.

P≤0.001 para la comparación de ISENTRESS® vs. efavirenz, excepto el Total: índice de C-HDL (valor p=0.061) y Triglicéridos (valor p=0.004).

La última observación llevada hacia adelante (LOCF por sus siglas en inglés) es aplicada para los datos faltantes cuando se deben a un incremento en los lípidos (por ejemplo, el uso de terapia de rescate).

ONCEMRK (Protocolo 292; ISENTRESS 1200 mg [2 x 600 mg] una vez al día)

Los porcentajes de pacientes que recibieron ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día o ISENTRESS 400 mg dos veces al día en ONCEMRK (P292) con anormalidades de laboratorio seleccionadas de Grado 2 a 4 que representan un Grado de empeoramiento desde el inicio se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11: Anormalidades de laboratorio seleccionadas reportadas de grados 2 a 4 en pacientes sin experiencia previa a tratamiento

Parámetros de Laboratorio Término preferido	Límite	Estudio aleatorizado P292	
		Raltegravir 1200 mg una vez al día (N=531)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N=266)
Hematología			
Neutrófilos 10[3]/microL			
Grado 2	0.75-0.999	1.5%	0.8%
Grado 3	0.50-0.749	1.3%	1.1%
Grado 4	<0.50	0.2%	0.0%
Plaquetas 10[3]/microL			
Grado 2	50-99.999	1.1%	0.4%
Grado 3	25-49.999	0.0%	0.0%
Grado 4	<25	0.0%	0.4%
Química (sanguínea)			
Bilirrubina total			
Grado 2	1.6-2.5 x ULN	2.8%	1.5%
Grado 3	2.6-5.0 x ULN	0.6%	0.4%
Grado 4	>5.0 x ULN	0.2%	0.0%
Creatinina			
Grado 2	1.4-1.8 x ULN	0.0%	0.4%
Grado 3	1.9-3.4 x ULN	0.0%	0.0%
Grado 4	≥3.5 x ULN	0.0%	0.0%
Aspartato aminotransferasa			
Grado 2	2.6-5.0 x ULN	4.5%	2.6%
Grado 3	5.1-10.0 x ULN	2.1%	0.4%
Grado 4	>10.0 x ULN	0.6%	0.4%
Alanino aminotransferasa			
Grado 2	2.6-5.0 x ULN	4.2%	1.5%
Grado 3	5.1-10.0 x ULN	1.1%	0.4%
Grado 4	>10.0 x ULN	1.1%	0.4%
Fosfatasa alcalina			
Grado 2	2.6-5.0 x ULN	1.1%	0.0%
Grado 3	5.1-10.0 x ULN	0.2%	0.0%
Grado 4	>10.0 x ULN	0.0%	0.0%
Lipasa			

Grado 2 Grado 3 Grado 4	1.6-3.0 x ULN 3.1-5.0 x ULN >5.0 x ULN	7.0% 1.5% 1.7%	5.3% 0.8% 0.8%
Creatina Quinasa Grado 2 Grado 3 Grado 4	 6.0-9.9 x ULN 10.0-19.9 x ULN ≥ 20.0 x ULN	 4.3% 3.2% 3.4%	 4.9% 2.6% 1.9%
ULN = Límite superior del rango normal Nota: Raltegravir 1200 mg una vez al día y raltegravir 400 mg dos veces al día se administraron con TRUVADA.			

XIII. SOBREDOSIFICACIÓN

No se cuenta con información específica disponible para el tratamiento de la sobredosificación con ISENTRESS®. Dosis múltiples de hasta 1800 mg (3x600 mg) una vez al día por 28 días y 800 mg dos veces al día se estudiaron en la Fase I sin evidencia de toxicidad. En los estudios de Fase III se tomaron dosis ocasionales de 2400 mg al día sin evidencia de toxicidad. Según información disponible, raltegravir parece ser bien tolerado a dosis máximas de 800 mg administradas dos veces al día y cuando se le administra con fármacos que aumentan la exposición en un 50-70% (como en el caso de tenofovir y atazanavir). Raltegravir presentó un margen terapéutico amplio; por ello, el potencial de toxicidad como resultado de una sobredosis es limitado.

En caso de una sobredosis, es razonable emplear medidas complementarias estándar, como por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear un monitoreo clínico (que incluya la obtención de un electrocardiograma), e iniciar una terapia de soporte, de ser necesario. Se desconoce en qué medida se puede dializar a ISENTRESS®.

XIV. DISPONIBILIDAD

Isentress® 400 mg: Registro sanitario No. INVIMA 2008M-0007956. Caja por 1 frasco x 60 tabletas recubiertas más inserto.
Isentress® 25 mg Tabletas masticables: Registro Sanitario No. INVIMA 2018M-0014854 R1. Caja por 1 frasco x 60 tabletas masticables más inserto.
Isentress® 100 mg Tabletas masticables: Registro Sanitario No. INVIMA 2019M-0014996 R1. Caja por 1 frasco x 60 tabletas masticables más inserto.
Isentress® 100mg Gránulos para suspensión oral: Registro Sanitario No. INVIMA 2017M-0017778. Caja x 60 sobres más kit de administración más inserto más instructivo de uso.

Este documento fue revisado por última vez en Agosto 2020

MSD

CIRCULAR DEL PRODUCTO

Tabletas recubiertas / Tabletas masticables / Gránulos para Suspensión Oral
ISENTRESS®
(raltegravir)

I. CLASE TERAPÉUTICA

ISENTRESS® (raltegravir) es un inhibidor de la transferencia de la cadena de la integrasa del VIH, activo contra el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH-1).

II. INDICACIONES

ISENTRESS® está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1).

III. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

ISENTRESS® se deberá administrar en un régimen combinado con otros agentes antirretrovirales.

ISENTRESS® puede ser administrado con o sin alimentos.

ISENTRESS® está disponible en las siguientes presentaciones

- Tabletas recubiertas de 600 mg para uso una vez al día
- Tabletas recubiertas de 400 mg para uso dos veces al día
- Tabletas masticables en concentraciones de 100 mg (ranurada) y 25 mg, para uso dos veces al día
- Gránulos para suspensión oral (sobres de uso único de 100 mg). Para usar como se describe en las Tablas 1 y 2

Debido a que las formulaciones tienen diferentes perfiles farmacocinéticos, no reemplace la tableta de 400 mg por la de 600 mg para crear una dosis de 1200 mg una vez al día y no reemplace la tableta masticable o gránulos orales para suspensión por la tableta de 400 mg o la de 600 mg.
La dosis máxima de las tabletas masticables es de 300 mg dos veces al día.
La dosis máxima de la suspensión oral es de 100 mg dos veces al día.

Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosificación de ISENTRESS® es:

Adultos:

Recomendaciones de dosis de ISENTRESS en Adultos	
Población	**Dosis recomendada**
Pacientes sin tratamiento previo o pacientes que tienen supresión virológica en un régimen	* 1200 mg (2x600mg) una vez al día ó

inicial de ISENTRESS 400 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día
Pacientes con experiencia previa al tratamiento	400 mg dos veces al día
* No sustituya la tableta de 400 mg por la tableta de 600 mg para crear una dosis de 1200 mg una vez al día.	

Pacientes Pediátricos:

POBLACIÓN	DOSIS RECOMENDADA
Si pesa al menos 40 Kg y bien - Es un paciente sin experiencia previa al tratamiento o - Es un paciente con supresión virológica en un régimen inicial de Isentress® 400 mg dos veces al día	* 1200 mg (2x600mg) una vez al día ó 400 mg dos veces al día ó 300 mg en tabletas masticables dos veces al día (Tabla 1)
Si pesa al menos 25 Kg y es capaz de tragar la tableta	400 mg dos veces al día ó Dosis ponderal en tableta masticable dos veces al día, como se especifica en la Tabla 1
Si al menos tiene 4 semanas de edad y pesa entre 3 Kg a <25 Kg	Dosis ponderal dos veces al día de la suspensión oral o tabletas masticables, como se especifica en la Tabla 2
Desde el nacimiento hasta las 4 semanas (28 días) con un peso de al menos 2 kg †	Dosis ponderal una vez al día o dos veces al día de suspensión oral, como se especifica en la Tabla 3
* No sustituya la tableta de 400 mg por la tableta de 600 mg para crear una dosis de 1200 mg una vez al día. † Para recién nacidos a término. No hay datos disponibles en recién nacidos prematuros.	

Tabla 1: Dosis Recomendada* de ISENTRESS® Tabletas Masticables para pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Dosis	Número de tabletas masticables
25 a < 28	150 mg dos veces al día	1.5 x 100 mg+ dos veces al día
28 a < 40	200 mg dos veces al día	2 x 100 mg dos veces al día
Al menos 40	300 mg dos veces al día	3 x 100 mg dos veces al día

*La recomendación de la dosis ponderal para las tabletas masticables está basada en aproximadamente 6 mg/kg/dosis dos veces al día.
+Las tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.

Tabla 2: Dosis Recomendada* de ISENTRESS® Gránulos para Suspensión Oral y Tabletas Masticables en pacientes pediátricos de al menos 4 semanas de edad y con un peso corporal de 3 Kg a 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Volumen (Dosis) de Suspensión a ser administrada	Número de tabletas masticables
3 a < 4	2,5 mL (25 mg) dos veces al día	
4 a < 6	3,0 mL (30 mg) dos veces al día	
6 a < 8	4 mL (40 mg) dos veces al día	
8 a < 11	6 mL (60 mg) dos veces al día	
11 a < 14+	8 mL (80 mg) dos veces al día	3 x 25 mg dos veces al día

14 a < 20+	10 mL (100 mg) dos veces al día	1 x 100 mg dos veces al día
20 a < 25		1,5 x 100 mg‡ dos veces al día
*La recomendación de la dosis ponderal para las Tabletas masticables y la Suspensión oral está basada en aproximadamente 6 mg/Kg/dosis dos veces al día. +Para un peso entre 11 y 20 Kg se puede usar cualquier presentación. Nota: Las Tabletas masticables están disponibles en una concentración de 25 mg y 100 mg. * Las Tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.		

Tabla 3. Dosis recomendada de ISENTRESS Suspensión Oral en neonatos de término (Recién nacidos a 4 semanas de nacido [28 días]) de edad)

Nota: si la madre ha tomado ISENTRESS 2 a 24 horas antes del nacimiento, la primera dosis del niño debe ser administrada de 24 a 48 horas después.

Peso corporal (Kg)	Volumen (Dosis) de suspensión a ser administrada
Desde el nacimiento hasta 1 semana de nacimiento – Dosis una vez al día	
2 a < 3	0.4 mL (4 mg) una vez al día
3 a < 4	0.5 mL (5 mg) una vez al día
4 a < 5	0.7 mL (7 mg) una vez al día
1 a 4 semanas de nacimiento – Dosis dos veces al día	
2 a < 3	0.8 mL (8 mg) dos veces al día
3 a < 4	1 mL (10 mg) dos veces al día
4 a < 5	1.5 mL (15 mg) dos veces al día
* Las recomendaciones de dosificación se basan en aproximadamente: 1,5 mg / kg / dosis. † Las recomendaciones de dosificación se basan en aproximadamente: 3 mg / kg / dosis.	

Cada sobre de uso único para suspensión oral contiene 100 mg de raltegravir, el cual es suspendido en 10 mL de agua para una concentración final de 10 mg/mL. La suspensión debe ser administrada dentro de los 30 minutos siguientes a la preparación de la mezcla. Para más detalles de la preparación y administración de la suspensión, ver Instrucciones de uso.

IV. CONTRAINDICACIONES

ISENTRESS® está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto.

V. PRECAUCIONES

Reacciones Cutáneas y de Hipersensibilidad Graves
Se han reportado reacciones cutáneas, graves que potencialmente atentan contra la vida y reacciones cutáneas fatales en pacientes que toman ISENTRESS® de forma concomitante con otros medicamentos a los que se asocian estas reacciones. Dentro de estas se incluyen el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. También se han reportado reacciones de hipersensibilidad y se caracterizaron por erupción, hallazgos constitucionales y algunas veces, disfunción en órganos, incluyendo falla hepática. Descontinuar ISENTRESS® y otros agentes sospechosos inmediatamente si hay signos o síntomas de reacciones cutáneas graves o se desarrollan reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitadas a, erupción grave o erupción acompañada por fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o de

articulaciones, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). Debe vigilarse el estado clínico incluyendo las aminotransferasas hepáticas e iniciarse tratamiento apropiado. La demora en la interrupción del tratamiento de ISENTRESS® u otros agentes sospechosos después del inicio de erupción grave puede resultar en una reacción que atente contra la vida.

Interacciones Farmacológicas
Antiácidos
La coadministración de ISENTRESS® 400 mg dos veces al día con antiácidos con aluminio y magnesio resultó en niveles plasmáticos de raltegravir reducidos. La coadministración de ISENTRESS® 400 mg con antiácidos con aluminio y/o magnesio no está recomendada. (Ver Sección X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

La administración conjunta de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con carbonato de calcio y antiácidos que contienen aluminio / magnesio redujo los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda la administración conjunta. (Ver X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Atazanavir
La administración conjunta de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con atazanavir produjo un aumento de los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda la administración conjunta (ver X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Tipranavir / ritonavir
La administración conjunta de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con tipranavir / ritonavir podría provocar una disminución de los niveles plasmáticos valle de raltegravir, por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta (ver X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Inductores potentes de enzimas metabolizadoras de medicamentos
Se debe tener precaución al administrar simultáneamente ISENTRESS® 400 mg dos veces al día con inductores potentes de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 (por ejemplo, rifampicina) debido a la reducción en las concentraciones plasmáticas de raltegravir (Ver Sección X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Los inductores potentes de las enzimas metabolizadoras de fármacos (p. Ej. rifampicina) no se han estudiado con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, pero podrían provocar una disminución del nivel plasmático mínimo de raltegravir, por lo tanto, la administración conjunta con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día no se recomienda (ver X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Síndrome de Reconstitución Inmune
Durante la fase inicial del tratamiento, los pacientes que responden a la terapia antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (tales como el complejo *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, y tuberculosis, o la reactivación del virus varicela zoster), las cuales pueden necesitar evaluación y tratamiento adicionales.

También se han reportado trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves) en el contexto de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo informado de la aparición es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

VI. EMBARAZO

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad sobre el desarrollo en conejos (a dosis máximas de 1000 mg/kg/día) y ratas (a dosis máximas de 600 mg/kg/día). Las dosis máximas en estos estudios produjeron en estas especies exposiciones sistémicas de aproximadamente 3 a 4 veces por encima de la exposición a la dosis recomendada para seres humanos. No se observaron cambios externos, viscerales ni esqueléticos relacionados con el tratamiento en los conejos. Se apreciaron aumentos relacionados con el tratamiento sobre los controles en la incidencia de costillas supernumerarias en ratas a dosis de 600 mg/kg/día (exposiciones de 4.4 veces por encima de la exposición a la dosis recomendada para seres humanos). Tanto en los conejos como en las ratas, no se observaron efectos relacionados con el tratamiento en la supervivencia embrionaria/fetal o pesos fetales.

En las ratas, a una dosis materna de 600 mg/kg/día, las concentraciones promedio del fármaco en el plasma fetal fueron de aproximadamente 1.5 a 2.5 veces mayores que en el plasma materno 1 hora y 24 horas después de la dosis, respectivamente. En los conejos, a una dosis materna de 1000 mg/kg/día, las concentraciones promedio del fármaco en el plasma fetal fueron de aproximadamente el 2% de la concentración promedio materna tanto 1 como 24 horas después de la dosis. Estudios toxicocinéticos demostraron transferencia placentaria del fármaco en ambas especies.

Registro de antirretrovirales en el embarazo

Con el fin de monitorizar los desenlaces materno-fetales de pacientes embarazadas expuestas a ISENTRESS, se ha establecido un Registro Internacional de Antirretrovirales en el Embarazo. Se alienta a los médicos a registrar a las pacientes vía correo electrónico al SM_APR@INCResearch.com o vía fax al número +1-910-256-0637 (en los E.U.A. y en Canadá, llame al 1-800-258-4263).

Datos del Registro de Antirretrovirales en el Embarazo (APR por sus siglas en inglés): Con base en los informes prospectivos del APR de más de 550 exposiciones a raltegravir durante el embarazo resultante en nacimientos vivos (incluyendo más de 300 exposiciones en el primer trimestre), no hubo diferencia entre el riesgo general de defectos al nacimiento por el uso de raltegravir comparado con la tasa de defectos de nacimiento de fondo de 2,7% en la población de referencia de Estados Unidos del Programa de Defectos Congénitos Metropolitano de Atlanta (MACDP por sus siglas en inglés).

Se puede considerar el uso durante el embarazo de ISENTRESS 400 mg dos veces al día, si se considera clínicamente necesario. Datos existentes de poscomercialización sugieren que la tolerabilidad y la seguridad de ISENTRESS 400 mg dos veces al día en mujeres embarazadas es consistente con las observadas en otras poblaciones.

No hay datos sobre el uso de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en mujeres embarazadas

VII. MADRES LACTANTES

Se desconoce si raltegravir se secreta en la leche humana. Sin embargo, raltegravir se secreta en la leche de ratas lactantes. En las ratas, a una dosis materna de 600 mg/kg/día, las concentraciones promedio del fármaco en la leche fueron aproximadamente 3 veces mayores que en el plasma materno. No se recomienda la lactancia materna durante la ingesta de ISENTRESS®. Además, se recomienda que las madres infectadas por VIH no amamanten a sus bebés para evitar el riesgo posnatal de transmisión del VIH.

VIII. USO PEDIÁTRICO

Se evaluaron la seguridad, tolerabilidad, perfil farmacocinético y eficacia de ISENTRESS® dos veces al día en un estudio clínico multicéntrico, abierto en infantes, niños y adolescentes desde 4 semanas de edad hasta los 18 años infectados con VIH-1 denominado IMPAACT P1066. El perfil de seguridad fue comparable al observado en adultos (Ver sección XI. EFECTOS SECUNDARIOS). Ver sección III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN para las recomendaciones para niños de 4 semanas de edad y mayores.

También se estudiaron la seguridad, la tolerabilidad y el perfil farmacocinético de ISENTRESS en 42 recién nacidos a término expuestos al VIH-1 (≥37 semanas de edad gestacional y ≥2000 g), que recibieron 2 dosis únicas de ISENTRESS Gránulos para suspensión oral, dentro de las 48 horas posteriores al nacimiento y el Día 7 a 10 de edad, o un régimen de dosis múltiples de ISENTRESS durante las primeras 6 semanas de edad, en combinación con otros agentes antirretrovirales, en IMPAACT P1110. Todos los bebés fueron seguidos por seguridad durante un total de 24 semanas. El perfil de seguridad en los recién nacidos fue generalmente similar a lo observado en sujetos mayores tratados con ISENTRESS. (Ver XI. EFECTOS SECUNDARIOS). Ver III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN para recomendaciones de dosificación para neonatos.

ISENTRESS 1200 mg (2 X 600 mg) una vez al día no se ha estudiado en pacientes pediátricos. Sin embargo, el modelado y la simulación de farmacocinética de la población respaldan el uso de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en pacientes pediátricos que pesen al menos 40 kg.

IX. USO EN ANCIANOS

Los estudios clínicos de ISENTRESS® no incluyeron números suficientes de pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardiaca, y de enfermedades concomitantes u otro tratamiento farmacológico.

X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Efecto de Raltegravir en la farmacocinética de otros agentes

Raltegravir no inhibe (IC_{50}>100 µM) al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A *in vitro*. Además, *in vitro*, raltegravir no indujo al CYP3A4. Un estudio de interacción farmacológica con midazolam confirmó la baja propensión de raltegravir a alterar la farmacocinética de agentes metabolizados por el CYP3A4 *in vivo*, demostrando una falta de efecto significativo de raltegravir sobre la farmacocinética de midazolam, un sustrato sensible del CYP3A4.

De manera similar, raltegravir no es un inhibidor (IC_{50}>50 µM) de las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) probadas (UGT1A1, UGT2B7), y raltegravir no inhibe el transporte mediado por la glucoproteína-P. De acuerdo con esta información, no se espera que ISENTRESS® afecte la farmacocinética de fármacos que son sustratos de estas enzimas o de la glucoproteína-P (por ejemplo, inhibidores de la proteasa, NNRTIs, metadona, analgésicos opioides, estatinas, antifúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones y agentes contra la disfunción eréctil).

En estudios de interacción farmacológica realizados utilizando la dosis de 400 mg dos veces al día, raltegravir no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de los siguientes fármacos: anticonceptivos hormonales, metadona, maraviroc, tenofovir, midazolam, lamivudina, etravirina, darunavir/ritonavir y boceprevir. En un estudio de interacción farmacológica de dosis múltiples, los valores ABC de etinil estradiol y norelgestromina fueron 98% y 114%, respectivamente, cuando se administraron simultáneamente con raltegravir comparados a cuando se administraron sin raltegravir. En un estudio de interacción farmacológica de dosis múltiples, el ABC y las concentraciones mínimas de tenofovir, al ser coadministrado con raltegravir, fueron del 90% y 87% de los valores obtenidos con la monoterapia con fumarato disoproxil tenofovir. En otro estudio de interacción farmacológica, el ABC de midazolam en coadministración fue del 92% del valor obtenido con midazolam solo. En un estudio de Fase II, la farmacocinética de lamivudina fue similar en pacientes que recibieron combinaciones con raltegravir frente a combinaciones con efavirenz. Los resultados de los estudios clínicos realizados para ISENTRESS 400 mg dos veces al día para evaluar el efecto de raltegravir en medicamentos coadministrados y presentados en la Tabla 4 se pueden extender a raltegravir 1200 mg una vez al día, a menos que se indique lo contrario.

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Raltegravir

Raltegravir no es un sustrato de las enzimas citocromo P450 (CYP).

Según estudios *in vivo* e *in vitro*, raltegravir se elimina principalmente por metabolismo a través de una vía de glucuronidación mediada por UGT1A1.

Inductores de enzimas metabolizadoras de medicamentos

La coadministración de ISENTRESS® en una dosis de 400 mg dos veces al día con fármacos que son inductores potentes de UGT1A1, tales como rifampicina (un inductor de numerosas enzimas metabolizadoras de fármacos), reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Se debe tener precaución al administrar simultáneamente 400 mg dos veces al día de ISENTRESS® con rifampicina u otros inductores potentes de la UGT1A1 (Ver sección V. PRECAUCIONES). No se conoce el impacto de otros inductores potentes de enzimas metabolizadoras de fármacos como fenitoína y fenobarbital sobre UGT1A1. Otros inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de San

Juan, pioglitazona) pueden ser utilizados con la dosis recomendada de ISENTRESS® 400 mg dos veces al día.

Se desconoce el impacto de los fármacos que son inductores potentes de UGT1A1 como la rifampicina en ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, pero es probable que la administración conjunta disminuya los niveles mínimos de raltegravir en función de la reducción en las concentraciones mínimas observadas con ISENTRESS 400 mg dos veces al día; por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. Se desconoce el impacto de otros inductores potentes de las enzimas metabolizadoras de fármacos, como la fenitoína y el fenobarbital, en UGT1A1, por lo que no se recomienda la administración conjunta con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. En estudios de interacción farmacológica, efavirenz no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, por lo tanto, otros inductores menos potentes (p. Ej., efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de San Juan, pioglitazona) pueden usarse con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Inhibidores de UGT1A1
La coadministración de ISENTRESS® con fármacos que se sabe que son potentes inhibidores de UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir) incrementa los niveles plasmáticos de raltegravir. Sin embargo, el grado del aumento es moderado y la terapia combinada con estos inhibidores fue bien tolerada en los estudios clínicos, de tal manera que no se requiere ningún ajuste de la dosis para ISENTRESS® 400 mg dos veces al día.

La administración conjunta de atazanavir con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día aumentó significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y atazanavir

Antiácidos
La administración simultánea de ISENTRESS® 400 mg dos veces al día con antiácidos que contienen cationes metálicos divalentes puede reducir la absorción de raltegravir por quelación, resultando en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir. Tomando un antiácido con aluminio y magnesio dentro de 6 horas de la administración de ISENTRESS® se disminuyen significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir. Por tanto, no se recomienda la administración concomitante de ISENTRESS® 400 mg dos veces al día y antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio. La administración concomitante de ISENTRESS® 400 mg dos veces al día con un antiácido de carbonato de calcio redujo los niveles plasmáticos de raltegravir; sin embargo, esta interacción no es considerada clínicamente significativa. Por tanto, cuando ISENTRESS® 400 mg dos veces al día es administrado simultáneamente con antiácidos que contienen carbonato de calcio, no se recomienda un ajuste en la dosis.

La administración conjunta de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con antiácidos que contienen aluminio / magnesio y carbonato de calcio puede dar lugar a reducciones clínicamente significativas en los niveles plasmáticos mínimos de raltegravir. Con base en estos hallazgos, no se recomienda la administración conjunta de antiácidos que contengan aluminio / magnesio y carbonato de calcio con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Agentes que incrementan el pH Gástrico
La administración simultánea de ISENTRESS® 400 mg dos veces al día con medicamentos que se conoce que incrementan el pH gástrico (por ejemplo, omeprazol) puede incrementar los niveles plasmáticos de raltegravir basados en el incremento en la solubilidad de ISENTRESS® a un pH más alto. En los Protocolos 018 y 019 se observaron perfiles de seguridad comparables en sujetos que recibieron ISENTRESS® 400 mg dos veces al día en combinación con inhibidores de la bomba de protones (PPIs, por sus siglas en inglés) o bloqueadores H2. Basados en estos datos, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores H2 pueden ser coadministrados con ISENTRESS® 400 mg dos veces al día sin ajuste en la dosis.

El análisis farmacocinético poblacional de ONCEMRK (Protocolo 292) mostró que la administración conjunta de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con PPIs o bloqueadores H2 no produjo cambios estadísticamente significativos en la farmacocinética de raltegravir. Se obtuvieron resultados comparables de eficacia y seguridad en ausencia o presencia de estos agentes que alteran el pH gástrico. Con base en estos datos, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores H2 pueden coadministrarse con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Consideraciones adicionales
En estudios de interacción farmacológica de ISENTRESS 400 mg dos veces al día, atazanavir, efavirenz, ritonavir, tenofovir y tipranavir/ritonavir no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de raltegravir. Rifampicina, que es un inductor potente de las enzimas metabolizadoras de fármacos, provocó una disminución en los niveles mínimos de raltegravir (Ver Subsección de Inductores de enzimas metabolizadoras de medicamentos e Inhibidores de UGT1A1 antes mencionadas).

No se han realizado estudios para evaluar las interacciones farmacológicas de ritonavir, tipranavir / ritonavir, boceprevir o etravirina con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. Mientras que las magnitudes de cambio en la exposición a raltegravir de ISENTRESS 400 mg dos veces al día por ritonavir, boceprevir o etravirina fueron pequeñas, el impacto de tipranavir / ritonavir fue mayor (GMR C_{valle} = 0.45, GMR AUC = 0.76). No se recomienda la administración conjunta de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y tipranavir / ritonavir.

Estudios previos de ISENTRESS 400 mg dos veces al día mostraron que la administración conjunta de fumarato disoproxil de tenofovir (un componente de TRUVADA™) aumentó la exposición a raltegravir. TRUVADA™ fue identificado para aumentar la biodisponibilidad de raltegravir 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en un 12%, sin embargo, su impacto no es clínicamente significativo. Por lo tanto, se permite la administración conjunta de TRUVADA™ e ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Todos los estudios de Interacción fueron realizados en adultos. Las interacciones de medicamentos están descritas en la Tabla 4.

Tabla 4: Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Raltegravir en adultos

Fármaco Coadministrado	Dosis/Esquema del Fármaco Coadministrado	Dosis/Esquema de Raltegravir	Tasa (Intervalo de Confianza del 90%) de los Parámetros Farmacocinéticos de Raltegravir con/sin un Fármaco Coadministrado; Sin Efecto = 1.00

			n	C_{max}	ABC	C_{min}
antiácido de aluminio e hidróxido de magnesio	20 mL dosis única administrada con raltegravir	400 mg dos veces al día	25	0.56 (0.42, 0.73)	0.51 (0.40, 0.65)	0.37 (0.29, 0.48)
	20 mL dosis única administrada 2 horas antes de raltegravir		23	0.49 (0.33, 0.71)	0.49 (0.35, 0.67)	0.44 (0.34, 0.55)
	20 mL dosis única administrada 2 horas después de raltegravir		23	0.78 (0.53, 1.13)	0.70 (0.50, 0.96)	0.43 (0.34, 0.55)
	20 mL dosis única administrada 6 horas antes de raltegravir		16	0.90 (0.58, 1.40)	0.87 (0.64, 1.18)	0.50 (0.39, 0.65)
	20 mL dosis única administrada 6 horas después de raltegravir		16	0.90 (0.58, 1.41)	0.89 (0.64, 1.22)	0.51 (0.40, 0.64)
antiácido de aluminio e hidróxido de magnesio	20 mL dosis única administrados 12 horas después de raltegravir	1200 mg en dosis única	19	0.86 (0.65, 1.15)	0.86 (0.73, 1.03)	0.42 (0.34, 0.52)
antiácido de carbonato de calcio	3000 mg dosis única administrados con raltegravir	1200 mg en dosis única	19	0.26 (0.21, 0.32)	0.28 (0.24, 0.32)	0.52 (0.45, 0.61)
	3000 mg dosis única administrados 12 horas después de raltegravir			0.98 (0.81, 1.17)	0.90 (0.80, 1.03)	0.43 (0.36, 0.51)
atazanavir	400 mg diarios	100 mg en dosis única	10	1.53 (1.11, 2.12)	1.72 (1.47, 2.02)	1.95 (1.30, 2.92)
atazanavir	400 mg diarios	1200 mg en dosis única	14	1.16 (1.01, 1.33)	1.67 (1.34, 2.10)	1.26 (1.08, 1.46)
atazanavir/ritonavir	300 mg/100 mg diarios	400 mg dos veces al día	10	1.24 (0.87, 1.77)	1.41 (1.12, 1.78)	1.77 (1.39, 2.25)
boceprevir	800 mg tres veces al día	400 mg en dosis única	22	1.11 (0.91, 1.36)	1.04 (0.88, 1.22)	0.75 (0.45, 1.23)
antiácido de carbonato de calcio	3000 mg dosis única	400 mg dos veces al día	24	0.48 (0.36, 0.63)	0.45 (0.35, 0.57)	0.68 (0.53, 0.87)
darunavir/ ritonavir	600 mg/100 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	6	0.67 (0.33, 1.37)	0.71 (0.38, 1.33)	1.38 (0.16, 12.12)
efavirenz	600 mg diarios	400 mg en dosis única	9	0.64 (0.41, 0.98)	0.64 (0.52, 0.80)	0.79 (0.49, 1.28)
efavirenz	600 mg diarios	1200 mg en dosis única	21	0.91 (0.70, 1.17)	0.86 (0.73, 1.01)	0.94 (0.76, 1.17)
etravirina	200 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	19	0.89 (0.68, 1.15)	0.90 (0.68, 1.18)	0.66 (0.34, 1.26)
omeprazol	20 mg diarios	400 mg en dosis única	14 (10 para ABC)	4.15 (2.82, 6.10)	3.12 (2.13, 4.56)	1.46 (1.10, 1.93)
rifampicina	600 mg diarios	400 mg en dosis única	9	0.62 (0.37, 1.04)	0.60 (0.39, 0.91)	0.39 (0.30, 0.51)
rifampicina	600 mg diarios	800 mg dos veces al día	14	1.62* (1.12, 2.33)	1.27* (0.94, 1.71)	0.47* (0.36, 0.61)
ritonavir	100 mg dos veces al día	400 mg en dosis única	10	0.76 (0.55, 1.04)	0.84 (0.70, 1.01)	0.99 (0.70, 1.40)
fumarato disoproxil de tenofovir	300 mg diarios	400 mg dos veces al día	9	1.64 (1.16, 2.32)	1.49 (1.15, 1.94)	1.03 (0.73, 1.45)
tipranavir/ ritonavir	500 mg/200 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	15 (14 para C_{min})	0.82 (0.46, 1.46)	0.76 (0.49, 1.19)	0.45 (0.31, 0.66)

*Comparado con la administración de 400 mg dos veces al día solo

XI. EFECTOS SECUNDARIOS

EN ADULTOS

EXPERIENCIAS ADVERSAS EN PACIENTES CON EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO

La evaluación de la seguridad de ISENTRESS® en pacientes con exposición previa a tratamiento se basa en la información de seguridad global obtenida de los estudios clínicos aleatorizados P018 y P019, que informaron el uso de la dosis recomendada de ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día en combinación con una terapia de fondo optimizada (OBT, por sus siglas en inglés) en 462 pacientes, en comparación con 237 pacientes que tomaron placebo en combinación con la OBT. Durante el tratamiento en doble ciego, el seguimiento total fue de 1051 pacientes-años en el grupo que recibió ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día y de 322 pacientes-años en el grupo que recibió placebo.

En el caso de los pacientes del grupo que recibió ISENTRESS® 400 mg dos veces al día + OBT (seguimiento promedio de 118.7 semanas) y en el grupo de comparación que recibió placebo + OBT (seguimiento promedio de 71.0 semanas) en el análisis combinado correspondiente a los estudios P018 y P019, las experiencias clínicas adversas informadas con mayor frecuencia (>10% en cualquier grupo) de todas las intensidades e independientemente de la causalidad fueron: diarrea en el 26.6% y 24.9%, náusea en el 13.6% y 16.0%, cefalea en el 12.1% y 13.5%, nasofaringitis en el 14.3% y 8.9%, fatiga en el 12.1% y 5.9%, infección respiratoria del tracto superior en el 15.8% y 10.1%, bronquitis en el 12.1% y 6.8%, pirexia en el 9.7% y 13.9%, vómito en el 8.9% y 11.0% de los pacientes, respectivamente. En este análisis combinado, los índices de descontinuación de la terapia debido a experiencias adversas (clínicas y en el laboratorio) fueron del 4.5% en los pacientes que recibieron ISENTRESS® + OBT y del 5.5% en los pacientes que recibieron placebo + OBT.

Eventos Adversos relacionados a Medicamentos

Las experiencias adversas clínicas nombradas a continuación fueron consideradas por los investigadores como de intensidad moderada a grave y de causalidad relacionada con ISENTRESS® o placebo solos o en combinación con OBT.

En la Tabla 5 se presentan las experiencias adversas clínicas relacionadas con el medicamento de intensidad moderada a grave que se produjeron en ≥2% de los pacientes adultos con exposición previa a tratamiento en cualquier grupo de tratamiento.

Tabla 5: Porcentaje de Pacientes con Experiencias Adversas Relacionadas con el Medicamento* de Intensidad Moderada a Grave que se Produjeron en ≥2% de los pacientes adultos con exposición previa a tratamiento en Cualquier Grupo de Tratamiento**

Clase de Órgano y Sistema, Término Preferido	Estudios Aleatorizados P018 y P019	
	ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día + OBT N = 462	Placebo + OBT N = 237
	Seguimiento Promedio (semanas) 118.7 %	Seguimiento Promedio (semanas) 71.0 %

Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	1.5	2.1
Trastornos en el Sistema Nervioso		
Cefalea	2.2	0.4
* Incluye experiencias adversas al menos posible, probable o muy probablemente relacionadas con el fármaco **N=número total de pacientes por grupo de tratamiento		

Las experiencias adversas clínicas relacionadas con el medicamento, que se produjeron en menos del 2% de los pacientes sin tratamiento previo (n=462) que recibieron ISENTRESS® + OBT, y tuvieron una intensidad de moderada a grave, figuran a continuación por Clase de Órgano y Sistema.

[Comunes (≥1/100, <1/10), Poco comunes (≥1/1.000, <1/100)]

Trastornos Cardiacos
Poco comunes: extrasístoles ventriculares

Trastornos en el Oído y Laberinto
Poco comunes: vértigo

Trastornos Oculares
Poco comunes: discapacidad visual

Trastornos Gastrointestinales
Comunes: diarrea, náusea.
Poco comunes: dolor abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal superior, vómito, estreñimiento, malestar abdominal, dispepsia, flatulencia, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, boca seca, eructos.

Trastornos Generales y Trastornos en el Lugar de la Administración
Comunes: astenia, fatiga
Poco comunes: pirexia, escalofríos, edema facial, edema periférico.

Trastornos Hepatobiliares
Poco comunes: hepatitis

Trastornos en el Sistema Inmunológico
Poco comunes: hipersensibilidad al fármaco

Infecciones e Infestaciones
Poco comunes: herpes simple, herpes genital, gastroenteritis

Investigaciones
Poco comunes: disminución de peso, aumento de peso

Trastornos del Metabolismo y Nutrición
Poco comunes: diabetes mellitus, dislipidemia, aumento del apetito, disminución del apetito

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo
Poco comunes: artralgia, mialgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, osteoporosis, poliartritis

Trastornos del Sistema Nervioso
Poco comunes: mareos, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea tensional, temblor

Trastornos Psiquiátricos
Poco comunes: depresión, insomnio, ansiedad

Trastornos Renales y Urinarios
Poco comunes: nefritis, nefrolitiasis, nicturia, insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial.

Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamas
Poco comunes: ginecomastia

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos
Poco comunes: epistaxis

Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo
Poco comunes: lipodistrofia adquirida, erupción, hiperhidrosis, dermatitis acneiforme, eritema, lipohipertrofia, sudoración nocturna, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica, xerodermia, prurigo, lipoatrofia, prurito

Eventos Graves
Se reportaron las siguientes experiencias adversas clínicas graves relacionadas con el medicamento en los estudios clínicos: gastritis, hepatitis, insuficiencia renal, herpes genital, sobredosis accidental.

EXPERIENCIAS ADVERSAS EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO

La seguridad de ISENTRESS® se evaluó en sujetos sin exposición previa a tratamiento infectados con VIH en dos estudios Fase 3: STARTMRK (Protocolo 021) que evaluó ISENTRESS 400 mg dos veces al día vs efavirenz, ambos en combinación con emtricitabina + fumarato disoproxil de tenofovir y ONCEMRK (Protocolo 292) evaluó ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día versus ISENTRESS 400 mg dos veces al día, ambos en combinación con emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir.

STARTMRK (Protocolo 021; ISENTRESS® 400 mg dos veces al día)

La siguiente evaluación de seguridad de ISENTRESS® en pacientes sin exposición previa a tratamiento se basa en el Protocolo 021 (STARTMRK), un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo de pacientes sin exposición previa a tratamiento, con ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día en combinación con una dosis fija de emtricitabina 200 mg (+) fumarato disoproxil de tenofovir 245 mg, (N=281) versus efavirenz (EFV) 600 mg a la hora de acostarse en combinación con emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir (N=282). Durante el tratamiento doble ciego, el seguimiento total para los pacientes con ISENTRESS®

de 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir fue de 1104 pacientes-año y para los pacientes con efavirenz de 600 mg a la hora de acostarse + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir fue de 1036 pacientes-año.

En el grupo que recibió ISENTRESS®, el número (%) de pacientes con experiencias adversas clínicas y con experiencias adversas relacionadas al fármaco fue menos frecuente que en el grupo que recibió efavirenz, basado en los valores P nominales (0.325 y <0.001, respectivamente). En este estudio, las tasas de descontinuación de la terapia debido a experiencias adversas (clínicas y de laboratorio) fueron de 5.0% en los pacientes que recibieron ISENTRESS® + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir y de 10.0% en los pacientes que recibieron efavirenz + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir

En el caso de los pacientes del grupo que recibió ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) tenofovir y del grupo que recibió el comparador, efavirenz 600 mg a la hora de acostarse + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir, las experiencias adversas clínicas reportadas con mayor frecuencia (>10% en cualquier grupo), de todas las intensidades e independientemente de la causalidad se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Porcentaje de Sujetos con las Experiencias Adversas Reportadas con Mayor Frecuencia (>10%) de Todas las Intensidades* e Independientemente de la Causalidad que se Produjeron en Pacientes Adultos sin Exposición Previa a Tratamiento en Cualquier Grupo de Tratamiento

Clase de Órgano y Sistema, Experiencias Adversas	Estudio Aleatorizado P021	
	ISENTRESS® 400 mg Dos veces al día + Emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir (n = 281)† %	Efavirenz 600 mg (a la hora de acostarse) + Emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir (n = 282)† %
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	25.6	27.0
Náusea	16.7	14.5
Vómito	8.2	10.6
Trastornos Generales y Trastornos en el lugar de la Administración		
Fatiga	9.3	13.5
Pirexia	15.7	13.8
Infecciones e Infestaciones		
Influenza	11.7	13.5
Nasofaringitis	26.7	22.3
Infección respiratoria del tracto superior	21.4	20.2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	8.5	11.7
Dolor de espalda	12.1	9.9
Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareos	16.4	38.3
Cefalea	26.0	28.4
Trastornos Psiquiátricos		
Sueños anormales	8.2	13.1
Ansiedad	8.9	11.0
Depresión	10.3	11.7
Insomnio	15.7	14.9
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Tos	16.7	12.1

Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo		
Erupción	7.8	13.8

*Las intensidades se definen como: Leve (conciencia de un signo o síntoma, pero fácilmente tolerado); Moderada (incomodidad suficiente para causar interferencia con las actividades usuales); Grave (incapacitante con inhabilidad para trabajar o realizar las actividades usuales).
†n=Número total de pacientes por grupo de tratamiento.

Eventos del SNC

En los pacientes sin exposición previa a tratamiento (P021) las experiencias adversas del sistema Nervioso Central (SNC), medidas por la proporción de pacientes con 1 o más síntomas en el SNC (descritas a continuación), fueron reportadas significativamente con menos frecuencia en el grupo que recibió ISENTRESS® + emtricitabina (+) tenofovir en comparación con el grupo que recibió efavirenz + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir , p <0.001, <0.001 y <0.001 para eventos acumulativos a lo largo de las Semanas 8, 48 y 96, respectivamente. El porcentaje de pacientes con 1 o más síntomas SNC en el grupo que recibió ISENTRESS® fue de 20.3% comparado con 52.1% del grupo que recibió efavirenz para la Semana 8, y 26.3% comparado con 58.5% para la Semana 48 y 28.8% comparado con 60.6% para la Semana 96. Las experiencias adversas del SNC para este análisis fueron: mareo, insomnio, deterioro de la concentración, somnolencia, depresión, pesadillas, estado de confusión, ideas suicidas, trastorno del sistema nervioso, trastorno psicótico, sueños anormales, intento de suicidio, psicosis aguda, delirio, nivel de conciencia deprimido, alucinación, alucinación auditiva, suicidio y depresión mayor.

Experiencias Adversas Relacionadas al medicamento

Las reacciones adversas clínicas nombradas a continuación fueron consideradas por los investigadores como de intensidad moderada a grave y de causalidad relacionada con ISENTRESS® o efavirenz solos o en combinación con emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir.

En la Tabla 7 se presentan las reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de intensidad moderada a grave que se produjeron en ≥2% de los pacientes adultos sin exposición previa a tratamiento en cualquier grupo de tratamiento.

Tabla 7: Porcentaje de Pacientes con Experiencias Adversas Relacionadas con el medicamento* de Intensidad Moderada a Grave que se Produjeron en ≥2% de Pacientes Adultos sin Exposición Previa a Tratamiento en Cualquier Grupo de Tratamiento**

Clase de Órgano y Sistema, Término Preferido	Estudio Aleatorizado P021	
	ISENTRESS® 400 mg Dos veces al día + Emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir N = 281 %	Efavirenz 600 mg (a la hora de acostarse) + Emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir N = 282 %
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	1.1	2.8
Náusea	2.8	3.5
Trastornos Generales y Trastornos en el lugar de la Administración		
Fatiga	1.8	2.8
Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareo	1.8	6.4

Cefalea	3.9	5.0
Trastornos Psiquiátricos		
Insomnio	3.6	3.9
Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo		
Erupción	0.0	2.8
Erupción Maculopapular	0.0	2.5
* Incluye experiencias adversas al menos posible, probable, o muy probablemente relacionadas con el fármaco **N=Número total de pacientes por grupo de tratamiento		

Las experiencias adversas clínicas relacionadas con el fármaco que se produjeron en menos del 2% de los pacientes sin exposición previa a tratamiento (n=281) que recibieron ISENTRESS® + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir y tuvieron una intensidad de moderada a grave, figuran a continuación por Clase de Órgano y Sistema.

[Comunes (≥1/100, <1/10), Poco comunes (≥1/1,000, <1/100)]

Trastornos en la Sangre y Sistema Linfático
Poco comunes: dolor en los ganglios linfáticos, neutropenia, anemia, linfadenopatía.

Trastornos en el Oído y Laberinto
Poco comunes: tinnitus, vértigo

Trastornos Gastrointestinales
Comunes: diarrea, dolor abdominal
Poco comunes: vómito, dolor abdominal superior, dispepsia, duodenitis erosiva, enfermedad por reflujo gastroesofágico, distensión abdominal.

Trastornos Generales y Condiciones en el sitio de Administración
Comunes: fatiga, astenia
Poco comunes: masa submandibular

Trastornos hepatobiliares
Poco comunes: hepatitis alcohólica

Trastornos en el Sistema Inmunológico
Poco comunes: síndrome de reconstitución inmune

Infecciones e Infestaciones
Poco comunes: herpes zoster, gastroenteritis, foliculitis, absceso en los ganglios linfáticos

Trastornos en el Metabolismo y Nutrición
Poco comunes: disminución del apetito, hipercolesterolemia, trastorno de grasa corporal

Trastornos Musculoesqueléticos y en el Tejido Conectivo
Poco comunes: artritis, dolor de cuello

Trastornos en el Sistema Nervioso
Comunes: mareo

Poco comunes: hipersomnia, somnolencia, deterioro de la memoria

Trastornos Psiquiátricos
Comunes: sueños anormales, pesadillas, depresión
Poco comunes: ansiedad, trastorno mental, estado de confusión, depresión mayor, intento de suicidio.

Trastornos Renales y Urinarios
Comunes: nefrolitiasis

Trastornos en el Sistema Reproductivo y Mamas
Poco comunes: disfunción eréctil

Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo
Poco comunes: acné, alopecia, lesiones de la piel, lipoatrofia

Eventos Graves

Se reportaron las siguientes experiencias adversas graves relacionadas con el fármaco en el estudio clínico P021, en pacientes sin exposición previa a tratamiento que recibieron ISENTRESS® + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir: anemia, síndrome de reconstitución inmune, trastorno mental, intento de suicidio, depresión.

ONCEMRK (Protocolo 292; ISENTRESS 1200 mg [2 x 600 mg] una vez al día)

La seguridad de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo en 797 pacientes infectados con VIH-1 sin tratamiento previo, comparando 531 pacientes que recibieron ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con 266 pacientes que recibieron ISENTRESS 400 mg dos veces al día, cada uno en combinación con emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir. El seguimiento total para pacientes con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día fue de 913.3 pacientes-año y para ISENTRESS 400 mg dos veces al día fue de 450.1 pacientes-año.

La proporción de pacientes con experiencias adversas clínicas y de laboratorio relacionadas con el fármaco en el grupo que recibió ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, y el grupo que recibió ISENTRESS 400 mg dos veces al día fue generalmente similar (26.0%, 1.3% versus 26.7%, 2.3%, respectivamente).

Las tasas de interrupción de la terapia debido a experiencias adversas clínicas y de laboratorio fueron de 0.9% y 0.4% en pacientes que recibieron ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y 2.3% y 0% en pacientes que recibieron ISENTRESS 400 mg dos veces al día.

Las experiencias adversas clínicas más comúnmente reportadas (> 10% en cualquier grupo de tratamiento), de todas las intensidades e independientemente de la causalidad, respectivamente, fueron cefalea (16.0% versus 13.9%), náusea (13.6% versus 12.8%), diarrea (13.4% versus 12.8%), infección del tracto respiratorio superior (12.6% versus 10.2%) y nasofaringitis (12.2% versus 9.8%).

No hubo reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de intensidad moderada a grave que ocurrieran en ≥2% de los pacientes, reportadas en cualquiera de los grupos de tratamiento.

Las tasas de experiencias adversas clínicas graves fueron similares entre los pacientes que recibieron ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y en los pacientes que recibieron ISENTRESS 400 mg dos veces al día (9.2% versus 15.8%, respectivamente). Las tasas de experiencias adversas clínicas graves relacionadas con medicamentos también fueron similares entre los grupos de tratamiento (0.2% versus 0.8%, respectivamente).

EXPERIENCIAS ADVERSAS SELECCIONADAS - ADULTOS

Se informó de la aparición de cáncer en pacientes con exposición previa a tratamiento que iniciaron ISENTRESS® o placebo, ambos con OBT, y en pacientes sin exposición previa a tratamiento que iniciaron ISENTRESS® o efavirenz, ambos con emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir; varios fueron recurrentes. Los tipos y tasas de tipos específicos de cáncer fueron los esperados en una población altamente inmunodeficiente (muchos tenían recuentos de células CD4+ inferiores a 50 células/mm^3 y la mayoría tenía un diagnóstico previo de SIDA). En estos estudios, el riesgo de desarrollar cáncer fue similar en el grupo que recibió ISENTRESS® y en el grupo que recibió el comparador.

Se observaron anormalidades en los resultados de laboratorio de la creatina quinasa grados 2-4 en sujetos tratados con ISENTRESS® (ver Tabla 8). Se han reportado miopatía y rabdomiólisis. Se debe usar con precaución en pacientes con mayor riesgo de sufrir miopatía o rabdomiólisis, como pacientes que reciban medicamentos concomitantes conocidos como causantes de estas condiciones.

Se observó erupción más comúnmente en pacientes con exposición previa a tratamiento que recibieron regímenes que contenían ISENTRESS® + darunavir comparado con los pacientes que recibieron ISENTRESS® sin darunavir o darunavir sin ISENTRESS®. Sin embargo, la erupción que fue considerada como relacionada al medicamento se observó en tasas similares para los tres grupos. Estas erupciones tuvieron una severidad de leve a moderada y no limitaron la terapia, no hubo ninguna descontinuación del tratamiento debido a la erupción. Se observó erupción menos comúnmente en los pacientes sin exposición previa a tratamiento que recibieron ISENTRESS® comparado con efavirenz, cada uno en combinación con emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir

Pacientes con condiciones coexistentes

Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C

En estudios Fase III de ISENTRESS®, se permitió reclutar pacientes con hepatitis B y/o hepatitis C crónicas (pero no agudas), siempre que las pruebas de función hepática basales no excedieran en 5 veces el límite superior normal. En los estudios de pacientes con experiencia con tratamiento BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 (Protocolos 018 y 019), 16% de todos los pacientes (114/699) estaban coinfectados; en los estudios de pacientes sin exposición previa a tratamiento, STARTMRK (Protocolo 021) y ONCEMRK (Protocolo 292), 6% (34/563) y 2,9% (23/797), respectivamente estaban coinfectados. En general, el perfil de seguridad de ISENTRESS® en pacientes con coinfección de hepatitis B y/o hepatitis C fue similar al de los

pacientes sin coinfección de hepatitis B y/o C, aunque los índices de anormalidades en los resultados de laboratorio de AST y ALT fueron un tanto mayores en el subgrupo con coinfección de hepatitis B y/o hepatitis C para ambos grupos de tratamiento.

EXPERIENCIAS ADVERSAS PEDIÁTRICAS

2 a 18 Años de edad
ISENTRESS® ha sido estudiado en 126 niños y adolescentes de 2 a 18 años infectados con VIH-1, con experiencia previa a tratamiento antirretroviral, en combinación con otros agentes antirretrovirales, en el estudio IMPACT P1066 (Ver Sección VIII. USO PEDIÁTRICO). De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de ISENTRESS®.

En estos 96 niños y adolescentes, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento hasta la Semana 24 fueron comparables con aquellas observadas en adultos.

Un paciente experimentó reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de Grado 3, hiperactividad psicomotora, comportamiento anormal e insomnio; un paciente experimentó una erupción alérgica grave Grado 2.

Un paciente experimentó anormalidades relacionadas con el medicamento en pruebas de laboratorio, AST de Grado 4, y ALT de Grado 3 las cuales fueron consideradas graves.

4 semanas a menos de 2 años de edad
ISENTRESS® ha sido también estudiado en 26 infantes y niños de 4 semanas a menos de 2 años de edad infectados con VIH-1, en combinación con otros agentes antirretrovirales en IMPAACT P1066 (Ver sección VIII Uso Pediátrico).

En estos 26 infantes y niños, la frecuencia, el tipo y la severidad del evento adverso relacionado con el medicamento hasta la Semana 48 fueron comparables a aquellos observados en adultos.

Un paciente experimentó una erupción alérgica grave Grado 3 relacionada al medicamento que resultó en la descontinuación del tratamiento.

Neonatos expuestos al VIH-1
En 42 neonatos tratados con ISENTRESS durante hasta 6 semanas desde el nacimiento, y seguidos durante un total de 24 semanas, en IMPAACT P1110 (ver USO PEDIÁTRICO) no hubo experiencias clínicas adversas relacionadas con el medicamento y tres experiencias adversas de laboratorio relacionadas con el medicamento (una, una neutropenia transitoria de Grado 4 en un sujeto que recibía el régimen que contenía zidovudina para la profilaxis de la transmisión materno infantil (PTMI) y dos elevaciones de bilirrubina (una de cada una, Grado 1 y Grado 2) consideradas no graves y que no requirieron una terapia específica). El perfil de seguridad en neonatos fue generalmente similar al observado en pacientes mayores tratados con ISENTRESS. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de eventos adversos de los recién nacidos en comparación con los adultos.

EXPERIENCIA POSMERCADEO

Se han reportado las siguientes experiencias adversas adicionales en experiencia posmercadeo independientemente de la causalidad:

Trastornos en la Sangre y Sistema Linfático
Trombocitopenia

Trastornos Hepatobiliares
Falla hepática (con y sin hipersensibilidad asociada) en pacientes con enfermedad hepática subyacente y/o medicamentos concomitantes.

Trastornos Musculoesqueléticos y en el Tejido Conectivo
Rabdomiólisis

Trastornos en sistema nervioso central
Ataxia cerebelar.

Trastornos Psiquiátricos
Depresión (particularmente en pacientes con una historia preexistente de enfermedad psiquiátrica), incluidas ideas y comportamientos suicidas

Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo
Síndrome de Stevens-Johnson, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés).

XII. HALLAZGOS EN LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

Anormalidades de Laboratorio

PACIENTES CON EXPERIENCIA PREVIA A TRATAMIENTO

En la Tabla 8 se presentan los porcentajes de pacientes adultos con exposición previa a tratamiento y que recibieron ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día o placebo (ambos con OBT) en los estudios P018 y P019 con anormalidades de laboratorio seleccionadas de Grado 2 a 4, las cuales representan un empeoramiento con respecto a la basal.

Tabla 8: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas de Grado 2 a 4 Reportadas en Pacientes con Exposición Previa a Tratamiento

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	Límite	Estudios aleatorizados P018 y P019 ISENTRESS® de 400 mg dos veces al dia + OBT (N = 462)	Estudios aleatorizados P018 y P019 Placebo + OBT (N = 237)
Química Sanguínea			
Prueba de glucosa sérica en ayunas (no aleatorizada) (mg/dL)			
Grado 2	126 – 250	11.3%	7.5%
Grado 3	251 – 500	2.9%	1.3%

Grado 4	>500	0.0%	0.0%
Bilirrubina total sérica			
Grado 2	1.6 - 2.5 x ULN	5.6%	3.0%
Grado 3	2.6 - 5.0 x ULN	3.0%	2.5%
Grado 4	>5.0 x ULN	0.9%	0.0%
Aspartato aminotransferasa sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	9.5%	8.5%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	4.3%	3.0%
Grado 4	>10.0 x ULN	0.7%	1.3%
Alanina aminotransferasa sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	10.8%	9.7%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	4.8%	2.5%
Grado 4	>10.0 x ULN	1.3%	1.7%
Fosfatasa alcalina sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	2.2%	0.4%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	0.4%	1.3%
Grado 4	>10.0 x ULN	0.7%	0.4%
Creatina Quinasa sérica			
Grado 2	6.0 - 9.9 x ULN	2.6%	2.1%
Grado 3	10.0 - 19.9 x ULN	4.1%	2.5%
Grado 4	>20.0 x ULN	3.0%	1.3%
ULN = Rango del límite superior normal por sus siglas en inglés.			

PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO

STARTMRK (Protocolo 021; ISENTRESS® 400 mg dos veces al día)

En la Tabla 9 se presentan los porcentajes de pacientes adultos sin exposición previa a tratamiento y que recibieron ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día o efavirenz (ambos con emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir) en el estudio P021 con anormalidades de laboratorio seleccionadas de Grado 2 a 4, las cuales representan un empeoramiento con respecto a la basal.

Tabla 9: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas de Grado 2 a 4 Reportadas en Pacientes sin Exposición Previa a Tratamiento

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	Límite	Estudio aleatorizado P021 ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir (N = 281)	Estudio aleatorizado P021 Efavirenz de 600 mg (a la hora de acostarse) + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir (N = 282)
Química Sanguínea			
Prueba de glucosa sérica en ayunas (no aleatorizada) (mg/dL)			
Grado 2	126 – 250	6.6%	6.0%
Grado 3	251 – 500	1.8%	0.8%
Grado 4	>500	0.0%	0.0%
Bilirrubina total sérica			
Grado 2	1.6 - 2.5 x ULN	4.6%	0.4%
Grado 3	2.6 - 5.0 x ULN	0.7%	0.0%

Grado 4	>5.0 x ULN	0.4%	0.0%
Aspartato aminotransferasa sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	7.5%	10.4%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	4.6%	2.9%
Grado 4	>10.0 x ULN	1.1%	0.4%
Alanina aminotransferasa sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	11.0%	11.8%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	1.8%	2.2%
Grado 4	>10.0 x ULN	1.8%	0.7%
Fosfatasa alcalina sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	1.1%	3.2%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	0.0%	0.7%
Grado 4	>10.0 x ULN	0.4%	0.4%
ULN = Rango del límite superior normal por sus siglas en inglés.			

Lípidos, Cambio con respecto a la Basal

En la Tabla 10 se muestran los cambios en los lípidos en ayunas con respecto a la basal, para el estudio P021.

Tabla 10: Valores de Lípidos (P021), Cambio en lípidos séricos con respecto a la Basal a la Semana 240

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	**ISENTRESS® 400 mg dos veces al día N = 207**		**Efavirenz 600 mg a la hora de acostarse N = 187**	
		Cambio con respecto a la Basal a la Semana 240		**Cambio con respecto a la Basal a la Semana 240**
	Promedio Basal	**Cambio Promedio (95% CI)†**	**Promedio Basal**	**Cambio Promedio (95% CI)†**
Colesterol Total (mg/dL)‡	158.8	16.0 (11.5,20.6)	157.1	44.0(37.7,50.4)
Colesterol-HDL (mg/dL)‡	37.9	5.7 (4.3, 6.9)	38.4	12.6 (10.9, 14.4)
Colesterol-LDL (mg/dL)‡	96.2	9.92 (6.1, 13.8)	92.5	25.4 (20.1, 30.7)
Triglicéridos (mg/dL)‡	128.3	1.5 (-9.9, 13.0)	140.6	37.3 (14.3, 60.2)
Total: índice de C-HDL	4.4	-0.2 (-0.4, -0.1)	4.4	0.1 (-0.3, 0.2)
C-no HDL (mg/dL)	121.0	10.3 (6.13, 14.6)	118.7	31.4 (25.1, 37.7)

†Los CIs de 95% dentro del grupo se basaron en una distribución t.

‡Pruebas de laboratorio en ayunas (no aleatorizado) a la Semana 240.

Notas:

ISENTRESS® y efavirenz fueron administrados con emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir

N = Número total de sujetos por grupo de tratamiento con al menos un resultado disponible de la prueba de lípidos. El análisis se basa en todos los datos disponibles.

P≤0.001 para la comparación de ISENTRESS® vs. efavirenz, excepto el Total: índice de C-HDL (valor p=0.061) y Triglicéridos (valor p=0.004).

La última observación llevada hacia adelante (LOCF por sus siglas en inglés) es aplicada para los datos faltantes cuando se deben a un incremento en los lípidos (por ejemplo, el uso de terapia de rescate).

ONCEMRK (Protocolo 292; ISENTRESS 1200 mg [2 x 600 mg] una vez al día)

Los porcentajes de pacientes que recibieron ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día o ISENTRESS 400 mg dos veces al día en ONCEMRK (P292) con anormalidades de laboratorio seleccionadas de Grado 2 a 4 que representan un Grado de empeoramiento desde el inicio se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11: Anormalidades de laboratorio seleccionadas reportadas de grados 2 a 4 en pacientes sin experiencia previa a tratamiento

Parámetros de Laboratorio Término preferido	Límite	Estudio aleatorizado P292	
		Raltegravir 1200 mg una vez al día (N=531)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N=266)
Hematología			
Neutrófilos 10[3]/microL			
Grado 2	0.75-0.999	1.5%	0.8%
Grado 3	0.50-0.749	1.3%	1.1%
Grado 4	<0.50	0.2%	0.0%
Plaquetas 10[3]/microL			
Grado 2	50-99.999	1.1%	0.4%
Grado 3	25-49.999	0.0%	0.0%
Grado 4	<25	0.0%	0.4%
Química (sanguínea)			
Bilirrubina total			
Grado 2	1.6-2.5 x ULN	2.8%	1.5%
Grado 3	2.6-5.0 x ULN	0.6%	0.4%
Grado 4	>5.0 x ULN	0.2%	0.0%
Creatinina			
Grado 2	1.4-1.8 x ULN	0.0%	0.4%
Grado 3	1.9-3.4 x ULN	0.0%	0.0%
Grado 4	≥3.5 x ULN	0.0%	0.0%
Aspartato aminotransferasa			
Grado 2	2.6-5.0 x ULN	4.5%	2.6%
Grado 3	5.1-10.0 x ULN	2.1%	0.4%
Grado 4	>10.0 x ULN	0.6%	0.4%
Alanino aminotransferasa			
Grado 2	2.6-5.0 x ULN	4.2%	1.5%
Grado 3	5.1-10.0 x ULN	1.1%	0.4%
Grado 4	>10.0 x ULN	1.1%	0.4%
Fosfatasa alcalina			
Grado 2	2.6-5.0 x ULN	1.1%	0.0%
Grado 3	5.1-10.0 x ULN	0.2%	0.0%
Grado 4	>10.0 x ULN	0.0%	0.0%
Lipasa			

Grado 2 Grado 3 Grado 4	1.6-3.0 x ULN 3.1-5.0 x ULN >5.0 x ULN	7.0% 1.5% 1.7%	5.3% 0.8% 0.8%
Creatina Quinasa Grado 2 Grado 3 Grado 4	 6.0-9.9 x ULN 10.0-19.9 x ULN ≥ 20.0 x ULN	 4.3% 3.2% 3.4%	 4.9% 2.6% 1.9%
ULN = Límite superior del rango normal Nota: Raltegravir 1200 mg una vez al día y raltegravir 400 mg dos veces al día se administraron con TRUVADA.			

XIII. SOBREDOSIFICACIÓN

No se cuenta con información específica disponible para el tratamiento de la sobredosificación con ISENTRESS®. Dosis múltiples de hasta 1800 mg (3x600 mg) una vez al día por 28 días y 800 mg dos veces al día se estudiaron en la Fase I sin evidencia de toxicidad. En los estudios de Fase III se tomaron dosis ocasionales de 2400 mg al día sin evidencia de toxicidad. Según información disponible, raltegravir parece ser bien tolerado a dosis máximas de 800 mg administradas dos veces al día y cuando se le administra con fármacos que aumentan la exposición en un 50-70% (como en el caso de tenofovir y atazanavir). Raltegravir presentó un margen terapéutico amplio; por ello, el potencial de toxicidad como resultado de una sobredosis es limitado.

En caso de una sobredosis, es razonable emplear medidas complementarias estándar, como por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear un monitoreo clínico (que incluya la obtención de un electrocardiograma), e iniciar una terapia de soporte, de ser necesario. Se desconoce en qué medida se puede dializar a ISENTRESS®.

XIV. DISPONIBILIDAD

Isentress® 400 mg: Registro sanitario No. INVIMA 2008M-0007956. Caja por 1 frasco x 60 tabletas recubiertas más inserto.
Isentress® 25 mg Tabletas masticables: Registro Sanitario No. INVIMA 2018M-0014854 R1. Caja por 1 frasco x 60 tabletas masticables más inserto.
Isentress® 100 mg Tabletas masticables: Registro Sanitario No. INVIMA 2019M-0014996 R1. Caja por 1 frasco x 60 tabletas masticables más inserto.
Isentress® 100mg Gránulos para suspensión oral: Registro Sanitario No. INVIMA 2017M-0017778. Caja x 60 sobres más kit de administración más inserto más instructivo de uso.

Este documento fue revisado por última vez en Agosto 2020

MSD

MSD	**FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO**	**Versión: 2**
	ISENTRESS® 25MG X 60 TABLETAS	

I. INFORMACIÓN COMERCIAL DEL PRODUCTO

1. IDENTIFICACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

NOMBRE DEL PRODUCTO	ISENTRESS® 25MG X 60 TABLETAS MASTICABLES
NOMBRE GENÉRICO	RALTEGRAVIR, 25 MG
FORMA FARMACÉUTICA	TABLETA MASTICABLE
VIA DE ADMINISTRACIÓN	ORAL
INGREDIENTE (S) ACTIVO (S)	RALTEGRAVIR
CONCENTRACIÓN	25 mg/ Tableta
VIDA ÚTIL	24 MESES
REGISTRO SANITARIO No.	*INVIMA 2023M-0014854-R2*
VIGENCIA REGISTRO	28/jul/2028
TIPO DE REGISTRO	Importar y vender
TITULAR REGISTRO	MERCK SHARP & DOHME CORP., New Jersey, USA.
FABRICANTE	PATHEON PHARMACEUTICALS INC, CINCINNATI-USA
IMPORTADOR	MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA S.A.S.
ASPECTO DEL PRODUCTO	"Comprimido de borde biselado, redondo, Un lado grabado con el logotipo de Merck en el otro lado grabado con 473"

2. PRESENTACIONES COMERCIALES

PRESENTACIÓN	CÓD. CUM	CÓD. ATC	COD. BARRAS	NÚMERO
Caja con frasco x 60 tabletas recubiertas.	2006099501	J05AJ01	EAN 13	8711141912450

II. INFORMACIÓN DEL ENVASE-EMPAQUE-EMBALAJE DEL PRODUCTO

1. ENVASE PRIMARIO

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD
1 FRASCO PLASTICO	FRASCO PLASTICO HDPE	Caja con 1 frasco opaco PEAD con tapa rosca, sello desecante con 60 tabletas masticables + inserto	1 FRASCO PLASTICO

MSD	**FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO**	**Versión: 2**
	ISENTRESS® 25MG X 60 TABLETAS	

INFORMACIÓN DEL ENVASE PRIMARIO

Nombre del producto – Concentración – Contenido – Uso externo – Composición – Indicaciones – Condiciones de Almacenamiento – Advertencias - Contraindicaciones - Registro INVIMA – Logo MSD – Fecha de vencimiento - Lote

2. EMPAQUE

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD x 1 UNIDAD
Caja con frasco x 60 tabletas recubiertas + inserto.	Plegadiza de cartón	Plegadiza de cartón impresa con información del producto	1 plegadiza
	Inserto de papel	Inserto de papel impreso con información del producto	1 inserto

INFORMACIÓN DEL EMPAQUE

Nombre del Producto - Concentración - Contenido - Forma Farmacéutica - Composición - Indicaciones - Contraindicaciones y Advertencias - Condiciones de Almacenamiento - Registro sanitario - Fabricante - Acondicionador - Logo MSD - Número de Lote y Fecha de Vencimiento - Código EAN

3. EMBALAJE

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD X EMBALAJE
Caja de cartón	Caja corrugada cartón	CARTÓN	120 unidades

INFORMACIÓN DEL EMBALAJE

Rótulo de Identificación - Código - Descripción - Lote - Fecha de Vencimiento - Unidades por Caja Corrugada - Nombre del Producto

INFORMACION DE SEGURIDAD

Cinta de Seguridad con Logo - Apilar hacia arriba - Proteger de la luz - Proteger de la Humedad - Tratar con Cuidado Frágil - No apilar más de 5 Columnas hacia arriba.

MSD	**FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO**	**Versión: 2**
	ISENTRESS® 25MG X 60 TABLETAS	

III. OTRAS ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DEL PRODUCTO

Especificaciones de Calidad	Método interno
Sello de seguridad	N/A
Condiciones de almacenamiento producto	Almacenar a temperatura no mayor a 30°C. Consérvese el frasco bien tapado
Manipulación del producto	Mantener fuera del alcance de los niños. Venta bajo fórmula médica
Estabilidad del producto.	N/A
Peso Producto (Producto + envase primario)	44 GRAMOS
Peso Producto con empaque (Producto + envase primario + caja plegadiza)	60 GRAMOS
Peso Total (Producto + envase primario + caja plegadiza + caja corrugada)	7,36 KG

DIMENSIONES			
Caja Plegadiza	Alto: 10,5 CM	Largo: 5,1 CM	Ancho: 5,1 CM
Caja Corrugada	Alto: 24,5 CM	Largo: 52 CM	Ancho: 32,2 CM

IV. RESUMEN DE CAMBIOS

Versión	Fecha modificación	Descripción
2	02-ago-2023	Renovación del registro sanitario
1	12-sep-2022	Actualización de la información

Aprobado por	Nhora Torres Digitally signed by Nhora Torres Date: 2023.08.02 21:49:35 -05'00' Nhora Cecilia Torres Robles
Cargo	Gerente de Aseguramiento de Calidad
Fecha	02-ago-2023

MSD	**FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO**	**Versión: 1**
	ISENTRESS® 400MG X 60 TABLETAS RECUBIERTAS PINK	

I. INFORMACIÓN COMERCIAL DEL PRODUCTO

1. IDENTIFICACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

NOMBRE DEL PRODUCTO	ISENTRESS® 400MG X 60 TABLETAS RECUBIERTAS PINK
NOMBRE GENÉRICO	RALTEGRAVIR, 400 MG
FORMA FARMACÉUTICA	TABLETA RECUBIERTA
VIA DE ADMINISTRACIÓN	ORAL
INGREDIENTE (S) ACTIVO (S)	RALTEGRAVIR
CONCENTRACIÓN	400mg/tabletas
VIDA ÚTIL	24 MESES
REGISTRO SANITARIO No.	INVIMA 2022M-0007956-R1
VIGENCIA REGISTRO	29-jun-27
TIPO DE REGISTRO	Importar y vender
TITULAR REGISTRO	MERCK SHARP & DOHME CORP., New Jersey, USA.
FABRICANTE	MSD INTERNATIONAL GMBH Ballydine, Tipperary, Irlanda
IMPORTADOR	MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA S.A.S.
ASPECTO DEL PRODUCTO	Comprimido, ovalado, con forma biconvexa, logotipo Merck un lado, otro lado grabado 227

2. PRESENTACIONES COMERCIALES

PRESENTACIÓN	CÓD. CUM	CÓD. ATC	COD. BARRAS	NÚMERO
Caja con frasco x 60 tabletas recubiertas.	1998842301	J05AJ01	EAN 13	7707195410029

II. INFORMACIÓN DEL ENVASE-EMPAQUE-EMBALAJE DEL PRODUCTO

1. ENVASE PRIMARIO

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD
1 FRASCO PLASTICO	Frasco en polietileno opaco de alta densidad con tapa de rosca	Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapa de seguridad de polipropileno, sellados por inducción	1 FRASCO PLASTICO

MSD	**FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO**	**Versión: 1**
	ISENTRESS® 400MG X 60 TABLETAS RECUBIERTAS PINK	

INFORMACIÓN DEL ENVASE PRIMARIO

Nombre del producto – Concentración – Contenido – Uso externo – Composición – Indicaciones – Condiciones de Almacenamiento – Advertencias - Contraindicaciones - Registro INVIMA – Logo MSD – Fecha de vencimiento - Lote

2. EMPAQUE

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD x 1 UNIDAD
Caja con frasco x 60 tabletas recubiertas + Inserto	Plegadiza de cartón	Plegadiza de cartón impresa con información del producto	1 plegadiza
	Inserto de papel	Inserto de papel impreso con información del producto	1 inserto

INFORMACIÓN DEL EMPAQUE

Nombre del Producto - Concentración - Contenido - Forma Farmacéutica - Composición - Indicaciones - Contraindicaciones y Advertencias - Condiciones de Almacenamiento - Registro sanitario - Fabricado por - Acondicionado por - Logo MSD - Número de Lote y Fecha de Vencimiento - Código EAN

3. EMBALAJE

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD X EMBALAJE
Caja de cartón	Caja corrugada cartón	CARTÓN	120 unidades

INFORMACIÓN DEL EMBALAJE

Rótulo de Identificación - Código - Descripción - Lote - Fecha de Vencimiento - Unidades por Caja Corrugada - Nombre del Producto

INFORMACION DE SEGURIDAD

Cinta de Seguridad con Logo - Apilar hacia arriba - Proteger de la luz - Proteger de la Humedad - Tratar con Cuidado Frágil - No apilar más de 5 Columnas hacia arriba.

MSD	**FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO**	**Versión: 1**
	ISENTRESS® 400MG X 60 TABLETAS RECUBIERTAS PINK	

III. OTRAS ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DEL PRODUCTO

Especificaciones de Calidad	Método interno
Sello de seguridad	N/A
Condiciones de almacenamiento producto	Almacenar a temperatura no mayor a 30°C. Consérvese el frasco bien tapado
Manipulación del producto	venta bajo fórmula médica, manténgase fuera del alcance de los niños
Estabilidad del producto.	N/A
Peso Producto (Producto + envase primario)	78 GRAMOS
Peso Producto con empaque (Producto + envase primario + caja plegadiza)	86 GRAMOS
Peso Total (Producto + envase primario + caja plegadiza + caja corrugada)	9 KG

DIMENSIONES			
Caja Plegadiza	Alto: 10,5 CM	Largo: 5,1 CM	Ancho: 5,1 CM
Caja Corrugada	Alto: 23,3 CM	Largo: 52,4 CM	Ancho: 32,2 CM

IV. RESUMEN DE CAMBIOS

Versión	Fecha modificación	Descripción
1	02-ago-2023	Actualización de la información

Aprobado por	Nhora Torres Nhora Cecilia Torres Robles	Digitally signed by Nhora Torres Date: 2023.08.02 21:53:17 -05'00'
Cargo	Gerente de Aseguramiento de Calidad	
Fecha		

FICHA TÉCNICA CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS

Nombre del Producto :	RIFAMPICINA 300 mg CD CAJAx 20 UND GEN		
Molécula y concentración :	RIFAMPICINA 300 mg		
Forma Farmaceutica :	CÁPSULA DURA		
Presentación :	CAJA X 20 UND		
Código Interno Procaps :	300000802		
Fabricante :	PROCAPS S.A.		
Modalidad Registro Sanitario :	FABRICAR Y VENDER		
Código CUM :	30168-1		
No. Registro :	INVIMA 2008 M-010529 R-1	**Vence :** 19.12.2018	
Vida útil del producto:	3 años		
EAN 13 :	7703153003609	**EAN 14 :** N.A	
Código Arancelario :	3004201900		

ENVASE	**Tipo :**	BLISTER
	Material :	BLISTER ALUMINIO/PVC
	Cantidad Contenida por Unidad Mínima de Despacho :	1 BLISTER X 10 UND

EMPAQUE	**Tipo :**	CAJA PLEGADIZA
	Material :	CARTON
	Cantidad Contenida :	CAJA X 20 UND
	Dimensiones del empaque :	LARGO: 90 +- 1 mm; ANCHO: 71 +- 1 mm; ALTO: 23 +- 1 mm

PESO	**Plegadiza vacia :**	6.748 G
	Peso neto :	17.401 G
	Peso Bruto :	24.149 G

UNIDAD DE SUB-EMPAQUE CORRUGADA	**Unidades por Corrugada :**	141 UND EN GENERICA N° 9
	Dimensiones de la Corrugada :	LARGO: 450 +- 3 mm; ANCHO: 358 +- 3 mm; ALTO: 156 +- 3 mm

El producto tiene IVA ?	
Condiciones especiales de Almacenamiento :	ALMACENAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.
Requiere Cadena de Frío ?	NO
Codigo ATC :	J04AB02
Sistema Orgánico :	ANTIINFECCIOSOS PARA USO SISTEMICO
Grupo Farmacológico :	ANTIMICOBACTERIAS
Subgrupo Farmacológico :	FARMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS
Subgrupo Químico :	ANTIBIOTICOS
Via de administración :	ORAL
Indicaciones	TUBERCULOSIS, LEPRA, LEISHMANIASIS MUCOCUTANEA, PORTADORES SANOS DE MENINGOCOCOS, AGENTE ALTERNATIVO EN INFECCIONES RESPIRATORIAS Y URINARIAS CUANDO NO PUEDEN USARSE OTROS ANTIMICROBIANOS DEBIDO A HIPERSENSIBILIDAD Y/O RESISTENCIA.
ContraIndicaciones y Advertencias	HIPERSENSIBILIDAD AL MEDICAMENTO, INSUFICIENCIA HEPÁTICA, EMBARAZO, USO CONCOMITANTE CON DROGAS HEPATOTOXICAS USESE BAJO ESTRICTA VIGILANCIA MEDICA Y CUANDO EXISTA REAL

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL.

FICHA TÉCNICA CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS

	NECESIDAD DE SU ADMINISTRACIÓN. ADMINISTRESE CON PRECAUCIÓN EN EN PACIENTES DEBILES O ANCIANOS.

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL.

FICHA TÉCNICA CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS

Nombre del Producto :	IFAXIM 200mg CBG CAJA X 14 UND CIAL		
Molécula y concentración :	RIFAXIMINA 200 mg		
Forma Farmaceutica :	CBG		
Presentación :	CAJA X 14 UND		
Código Interno Procaps :	300008315		
Fabricante :	PROCAPS S.A.		
Modalidad Registro Sanitario :	FABRICAR Y VENDER		
Código CUM :	19973415-4		
Código IUM :	N.A		
No. Registro :	INVIMA 2023M-0007079-R2	**Vence :** 28.04.2028	
Vida útil del producto:	3 años		
EAN 13 :	7703153021184	**EAN 14 :** N.A	
Código Arancelario :	3004201900		

ENVASE	**Tipo :**	BLISTER
	Material :	BLISTER ALUMINIO/PVDC
	Cantidad Contenida por Unidad Mínima de Despacho :	1 BLISTER X 7 UND

EMPAQUE	**Tipo :**	CAJA PLEGADIZA
	Material :	CARTON
	Cantidad Contenida :	CAJA X 14 UND
	Dimensiones del empaque :	LARGO: 79 +- 1.0 mm; ANCHO: 66 +- 1 mm; ALTO: 25 +- 1 mm

PESO	**Plegadiza vacia :**	6.890 G
	Peso neto :	16.700 G
	Peso Bruto :	23.590 G

UNIDAD DE SUB-EMPAQUE CORRUGADA	**Unidades por Corrugada :**	24 UND EN GENERICA NO 1
	Dimensiones de la Corrugada :	LARGO: 285 +- 3 mm; ANCHO: 160 +- 3 mm; ALTO: 84 +- 3 mm

El producto tiene IVA ?	
Condiciones especiales de Almacenamiento :	ALMACENAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C. EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL.
Requiere Cadena de Frío ?	NO
Codigo ATC :	A07AA11
Sistema Orgánico :	TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO
Grupo Farmacológico :	ANTIDIARREICOS
Subgrupo Farmacológico :	ANTIINFECCIOSOS INTESTINALES
Subgrupo Químico :	ANTIBIOTICOS
Via de administración :	ORAL
Indicaciones	INFECCIONES INTESTINALES AGUDAS Y CRONICAS POR BACTERIAS GRAM (+) Y GRAM (-) SENSIBLES A RIFAXIMINA, PROFILAXIS PRE Y POST-QUIRURGICA DE INFECCION DURANTE CIRUGIA DEL TRACTO GASTROINTESTINAL, COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE HIPERAMONEMIA (ENCEFALOPATIA HEPATICA).

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL.

FICHA TÉCNICA CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS

ContraIndicaciones y Advertencias	HIPERSENSIBILIDAD A LA RIFAXIMINA CASOS DE OBSTRUCCIÓN INTESTINAL CON POSIBLE LESIÓN ULCEROSA INTESTINAL (PARCIAL O SEVERA). PRECAUCIONES DE USO: EN CASO DE EMBARAZO Y DURANTE LA PRIMERA INFANCIA, EL PRODUCTO DEBERÁ SER ADMINISTRADO SOLO EN CASOS DE EXTREMA NECESIDAD Y BAJO ESTRECHA SUPERVISIÓN MÉDICA. ADVERTENCIA: DURANTE TRATAMIENTOS PROLONGADOS A ALTAS DOSIS Y CUANDO EXISTAN LESIONES DE LA MUCOSA INTESTINAL, UNA PEQUEÑA PARTE DEL PRODUCTO PUEDE SER ABSORBIDA (< 1 %), PRODUCIENDO COLORACIÓN ROJA DE LA ORINA MIENTRAS SE HACE LA ELIMINACIÓN TOTAL DEL PRODUCTO.

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL.

LEGAL

PRODUCTO:	RITONAVIR 100 mg TABLETAS
REGISTRO SANITARIO:	INVIMA 2021M-0016676-R1
EXPEDIENTE:	20094560
MODALIDAD:	Fabricar y vender.
CONDICION DE VENTA:	Con prescripción médica.
VENCIMIENTO RS:	01/09/2026
TITULAR R.S.:	SALUS PHARMA LABS S.A.S
FABRICANTE:	NUTRI MACK S.A.S
CODIGO DE BARRAS:	7707367050732
VIDA UTIL:	2 años contados a partir de la fecha de fabricación.

TECNICA

FORMA FARMACEUTICA:	Tableta cubierta con película
COMPOSICIÓN:	Cada tableta contiene 100 mg de Ritonavir
PRESENTACIONES:	Caja 30, 60, 90, 120 y 150 tabletas en blister PVDC blanco - Aluminio por 10 tabletas cada uno
MATERIALES:	PVC, aluminio, papel Maulet
DESCRIPCION:	Tableta biconvexa blanca

FARMACOLOGIA

VIA DE ADMINISTRACION:	Oral
PROPIEDAD FARMACOLOGICA:	Grupo farmacoterapéutico: antiviral para uso sistémico, inhibidores de la proteasa. Código ATC: J05A E03.
MECANISMO DE ACCION:	Actúa como potenciador farmacocinético al inhibir de forma potente el metabolismo mediado por el CYP3A. Además, es un inhibidor peptidomimético de las aspartil proteasas del VIH-1 y VIH-2, induce la formación de partículas virales con morfología inmadura, incapaces de iniciar nuevos ciclos de infección.
FARMACOCINETICA:	No existe una formulación parenteral de ritonavir, por lo que no se ha determinado el grado de absorción ni la biodisponibilidad absoluta. La farmacocinética de ritonavir ha sido estudiada en adultos voluntarios

"COPIA NO CONTROLADA" "DOCUMENTO ORIGINAL"

	infectados por VIH-1 que no estaban en ayunas mediante regímenes a dosis múltiples. Tras una dosificación múltiple, la acumulación de Ritonavir es ligeramente menor que la prevista a partir de una dosis única debido a un aumento tiempo y dosis dependiente en el aclaramiento aparente (Cl/F). Las concentraciones valle de Ritonavir descienden con el tiempo, posiblemente debido a la inducción enzimática, pero parecen estabilizarse al final de 2 semanas. El tiempo hasta obtener concentración máxima (Tmax) permaneció constante en 4 h aproximadamente con el aumento de la dosis. La media del aclaramiento renal fue menor de 0,1 l/h y fue relativamente constante en todo el rango de dosis.
INDICACIONES:	Para el tratamiento de pacientes infectados con VIH cuando la terapia está justificada y basada en la evidencia clínica y/o inmunológica de progresión de la enfermedad.
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:	Cuando se coadministra Ritonavir con otros inhibidores de la proteasa, consultar la información de prescripción completa para ese inhibidor de la proteasa incluyendo contraindicaciones. REACCIONES HEPÁTICAS: Ritonavir se metaboliza y se elimina principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe tenerse precaución al ser administrado este fármaco a pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa. Han ocurrido elevaciones de la transaminasa hepática que exceden 5 veces el límite superior normal, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que reciben Ritonavir, solo o en combinación con otros agentes antirretrovirales. Puede existir un riesgo incrementado de elevaciones de la transaminasa en pacientes con hepatitis B o C subyacente. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar Ritonavir a pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, anormalidades de las enzimas hepáticas o con hepatitis. Existen reportes de post-mercadeo de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Estas han ocurrido generalmente en pacientes que toman simultáneamente múltiples medicaciones y/o pacientes con SIDA avanzado. No se ha establecido una relación causal definitiva. PANCREATITIS: Se ha observado pancreatitis en pacientes que reciben terapia con Ritonavir, incluyendo aquellos que han desarrollado hipertrigliceridemia. Se

	han observado en algunos casos fatalidades. Los pacientes con la enfermedad de VIH avanzada pueden estar en riesgo incrementado de triglicéridos elevados y pancreatitis. Debe considerarse la pancreatitis si se observan síntomas clínicos (náuseas, vomito, dolor abdominal) o anormalidades en los valores de laboratorio (tales como valores incrementados de lipasa o amilasa en suero), sugestivos de pancreatitis. Los pacientes que exhiben estos signos o síntomas se deben evaluar y debe descontinuarse la terapia con Ritonavir si se hace un diagnóstico de pancreatitis. DIABETES MELLITUS/HIPERGLUCEMIA: Durante la vigilancia pot-mercadeo se ha reportado la aparición de novo de diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que reciben terapia inhibidora de la proteasa. Algunos pacientes requirieron iniciación de la terapia con insulina o ajustes de la dosis de insulina y de otros agentes hipoglucémicos orales para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ha ocurrido cetoacidosis diabética. En estos pacientes que descontinuaron la terapia inhibidora de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y tampoco se ha establecido una relación causal entre la terapia inhibidora de la proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.
CONTRAINDICACIONES:	Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Ritonavir o a cualquiera de los excipientes de la formulación, embarazo, lactancia. Cuando se coadministra Ritonavir con otros inhibidores de la proteasa, consultar la información de prescripción completa para ese inhibidor de la proteasa incluyendo contraindicaciones. Ritonavir es un potente inhibidor de muchas biotransformaciones mediadas por el citocromo P450. Basados principalmente en una revisión de la literatura, se espera que Ritonavir produzca grandes aumentos en las concentraciones en plasma de los fármacos metabolizadas por el citocromo P450. La coadministración de Ritonavir está contraindicada con los siguientes fármacos: ALFUZOSIN CLORHIDRATO, AMIODARONA, BEPRIDIL, FLECAINIDA, PROPAFENONA, QUINIDINA, ENCAINIDA,

"COPIA NO CONTROLADA"

"DOCUMENTO ORIGINAL"

	VORICONAZOL, ASTEMIZOL, TERFENADINA, BLONANSERIN, DIHIDROERGOTAMINA, ERGONOVINA, ERGOTAMINA, METILERGONOVINA, CISAPRIDA, HIERBA DE SAN JUAN (HYPERICUM PERFORATUM), LOVASTATINA, SIMVASTATINA, SALMETEROL, PIMOZIDA, SILDENAFIL solo cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión pulmonar, MIDAZOLAM, TRIAZOLAM.
REACCIONES ADVERSAS:	Se han reportado reacciones alérgicas, incluyendo urticaria, erupciones de la piel, broncoespasmo y angioderma. Se han reportado también raros casos de anafilaxis y del síndrome de STEVENS-JOHNSON.
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:	Véase: Contraindicaciones y Advertencias y precauciones. Además: Aumenta niveles de amprenavir, darunavir, indinavir (no establecidas dosis apropiadas para la asociación, precaución por riesgo de nefrolitiasis) nelfinavir (dosis adecuada no establecida); maraviroc; dasatinib, nilotinib, vincristina, vinblastina, (mayor incidencia de efectos adversos); desipramina (reducir dosis); fexofenadina, rifabutina (con ritonavir como potenciador reducir dosis rifabutina); claritromicina (no a dosis > 1g/día y ajustar dosis con I.R., Clcr 30-60 ml/min: ½ dosis, Clcr<30: 75% dosis); ketoconazol (considerar reducir dosis); salmeterol (no se recomienda asociación); simeprevir (no se recomienda asociación) . Aumenta niveles y es necesario monitorizar efectos terapéuticos y reacciones adversas: alfentanilo y derivados, fentanilo, afatinib, ceritinib, carbamazepina, amitriptilina, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, loratadina, eritromicina, itraconazol, haloperidol, risperidona, tioridazina, amlodipino, diltiazem, nifedipino, ciclosporina, tacrolimus, everolimus, buspirona, zolpidem, dexametasona, prednisolona. Disminuye niveles de raltegravir, zidovudina, metadona (puede necesitarse aumento de dosis), morfina, teofilina (aumentar dosis si es preciso). Warfarina (monitorizar parámetros anticoagulantes); además monitorizar niveles de fenitoína (a su vez puede reducir nivel de ritonavir), divalproex, lamotrigina, atovacuona, bupropión (posible descenso tras varios días de tto); voriconazol (con ritonavir como potenciador evitar salvo beneficio>riesgo).

	Espaciar administración 2,5 h con: didanosina. AUC y Cmin, aumentada por delavirdina (reducir dosis de ritonavir). Aumenta la AUC u Cmax de: bosentán. Precaución con midazolam parenteral (en UCI o lugar similar con estrecha monitorización y tto. adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada, y considerar ajuste de dosis) ; alprazolam (al inicio aumenta y luego disminuye concentración). Referidos efectos cardiacos y neurológicos que no descartan posible interacción con: disopiramida, mexiletina, nefazadona.
TOXICIDAD:	Se han realizado estudios de carcinogénesis en ratones y ratas. En ratones machos, con dosis de 50, 100 o 200 mg/kg/día de Ritonavir, se observó un aumento dependiente de dosis en la incidencia de adenomas, adenomas combinados y carcinomas en el hígado. No se observaron efectos cancerígenos en las hembras con estas dosis. En ratas tratadas con 7, 15 ó 30 mg/kg/día de Ritonavir no se observaron efectos cancerígenos. En este estudio, la exposición a la dosis más elevada fue de aproximadamente el 6% de la exposición de los seres humanos con la dosis terapéutica recomendada. Se desconoce la importancia que estos hallazgos representan para el ser humano. El Ritonavir resultó negativo para en las pruebas mutagénicas o actividad clastogénica en la batería estándar de ensayos "in vitro" e "in vivo" incluyendo el test de mutación bacteriana de Ames usando S. typhimurium y Escherichia coli, el ensayo de linfoma de ratón, el ensayo de micronúcleos de ratón y el test de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos.
POSOLOGIA:	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético. Cuando se utiliza el Ritonavir como potenciador farmacocinético con otros inhibidores de la proteasa, se debe consultar la Ficha Técnica para cada inhibidor de la proteasa en particular.
SOBREDOSIFICACION:	La experiencia de sobredosis aguda con Ritonavir en humanos es limitada. Un paciente incluido en los ensayos clínicos ingirió 1.500 mg/día de Ritonavir durante dos días e informó de parestesias que se resolvieron al reducir la dosis. Se ha descrito un caso de fracaso renal con eosinofilia.

"COPIA NO CONTROLADA"

"DOCUMENTO ORIGINAL"

	Se han notificado sobredosis con otras soluciones orales de Ritonavir (incluyendo desenlace fatal). Los siguientes eventos han sido reportados en asociación a sobredosis no intencionadas en recién nacidos prematuros: bloqueo auriculoventricular completo, miocardiopatía, acidosis láctica y fallo renal agudo. Los signos de toxicidad observados en animales (ratones y ratas) incluyeron descenso de la actividad, ataxia, disnea y temblores.

ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE

TRANSPORTE:	Usese transporte exclusivo para medicamentos, o en su defecto transporte separado de productos altamente contaminantes, como solventes, insecticidas, etc.
ALMACENAMIENTO:	Almacenar a temperatura inferior a 30°C, en su envase y empaque original.
EMPAQUE:	234 plegadizas por corrugado No. 4
ARRUME:	Organice 8 corrugados por piso, y apile máximo hasta 6 pisos

CONTROL DE CAMBIOS

TITULO DOCUMENTO: FICHA TECNICA RITONAVIR 100 mg TABLETAS

CÓDIGO DOCUMENTO: FT-DT-041

No.	VERSIÓN	NATURALEZA DEL CAMBIO	FECHA
01	02	Actualización del documento. Cambio en su codificación de formato a ficha técnica.	23/10/2017
02	03	Se cambia el nombre del titular del Registro Sanitario a SALUS PHARMA LABS S.A.S. (actual). Agregar en la Forma Farmacéutica "cubierta con película", por que así figura en el Registro Sanitario.	24/12/2019
02	04	Se incluye interacciones medicamentosas.	05/10/2020
03	05	Cambio de Registro Sanitario a INVIMA 2021M-0015676-R1 con vencimiento el 01/09/2026.	29/09/2021

INFORMACION GENERAL		
Fecha de revisión (D-M-A)		08-01-2021
Nombre del producto		FOVIREM® TABLETAS RECUBIERTAS
Tipo de producto		Medicamento
Registro Sanitario	**Número**	INVIMA 2014M-0014946
	Vigencia	En trámite de renovación
	Titular	HETERO LABS LIMITED. India
	Fabricante	HETERO LABS LIMITED, Unidad III. India
	Importador	SEVEN PHARMA COLOMBIA S.A.S
Principio Activo		Tenofovir Disoproxil Fumarato y Emtricitabina
Composición		Cada tableta recubierta contiene Tenofovir Disoproxil Fumarato 300mg y Emtricitabina 200 mg
Forma Farmacéutica		Tableta recubierta
Presentaciones		Comercial : • Caja x 1 frasco de PEAD x 30 tabletas recubiertas. Muestra Medica • Caja Plegadiza X 1 Frasco en PEAD X 30 Tabletas
Indicaciones/Uso Terapéutico		NUEVAS INDICACIONES: ASOCIACIÓN A DOSIS FIJA DE EMTRICITABINA Y TENOFOVIR ESTÁ INDICADO EN ADULTOS: ASOCIADO CON OTROS ANTIRETROVIRALES PARA EL TRATAMIENTO DE INFECTADOS CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO (HIV-1). PACIENTES DE ALTO RIESGO DE CONTAGIO CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO (HIV-1), PARA DISMINUIR LA PROBABILIDAD DE ADQUISICIÓN DEL MISMO, ADICIONAL AL USO ADECUADO DEL CONDÓN Y DEMÁS MEDIDAS DE PROTECCIÓN. EL USO DEL MEDICAMENTO NO DEBE CONDUCIR A DESCUIDAR LAS MEDIDAS DE PREVENCIÓN DE TRASMISIÓN DE LA ENFERMEDAD.
Posología		Según prescripción médica.
Contraindicaciones y advertencias		Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.
Vía de Administración		Oral
Tiempo de vida útil		2 años
Condición de Venta		Venta bajo formula medica
Condiciones de Almacenamiento		Almacenar a temperatura menor de 30°C en su envase y empaque original.
CUM		• Caja x 30 tabletas: 20063471-01 • Muestra Medica: 20063471-02
ATC		J05AR03
Código de Barras		8903726204009
Contiene inserto		NO
Otros		
N/A		N/A

	FICHA TECNICA DE PRODUCTO			**F001-PT-003**
	PRODUCTO	**GECLIX (TIGECICLINA) 50mg POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN**		
	ELABORADO POR: D. Gutiérrez **QF. DANIELA GUTIÉRREZ RODRÍGUEZ** Analista de Asuntos Regulatorios	**REVISADO POR:** AGarcía **QF. ANDREA MARCELA GARCÍA** Coordinadora de Asuntos Regulatorios y Calidad	**APROBADO POR:** S. Albornoz **QF. STEPHANIE ALBORNOZ** Directora Técnica	
	CÓDIGO **FT-GECL50-03**	**FECHA DE APROBACIÓN** 07/07/2023	**FECHA DE REVISIÓN** 06/07/2026	**PÁGINA** 1 de 6

1. INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO			
Marca (nombre Comercial):	GECLIX	**Principio activo (componentes principales):**	Tigeciclina
Concentración:	50mg	**Forma farmacéutica (o cosmética):**	Polvo liofilizado para inyección
2. INFORMACIÓN REGISTRO SANITARIO			
Número:	INVIMA 2023M-0018379-R1	**Vigencia:**	2028/09/19
Modalidad:	Importar y vender	**Titular:**	Xinetix Pharma S.A.S.
Fabricante:	Gufic Biosciences Limited	**Importador:**	Xinetix Pharma S.A.S.
Clasificación producto:	Medicamento	**Vía de administración:**	Intravenosa
ATC:	J01AA12	**Condición de venta:**	Con fórmula facultativa
Vida útil:	24 meses	**Material de envase:**	Vial de vidrio transparente tipo I, con tapón de bromobutilo gris, agrafe de aluminio y flip-off naranja.
Material de empaque:	Caja de cartulina	**Material de embalaje:**	Cartón corrugado
Indicaciones aprobadas (o usos):	La tigeciclina está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos: -Infecciones ocasionadas por bacterias gram-positivas, gram-positivas resistentes, gram-negativas y gram-negativas resistentes, anaerobias y atípicas susceptibles a tigeciclina. -Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas, incluyendo las causadas por *Staphylococcus auerus* resistentes a la meticilina (SARM). -Infecciones intraabdominales complicadas. -Neumonía adquirida en la comunidad.		

Contraindicaciones, precauciones y advertencias:	Hipersensibilidad conocida a la tigeciclina. Adminístrese con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocidas a las tetraciclinas, considerar el diagnostico de colitis seudomembranosa en pacientes que presenten diarrea. Debe utilizarse sólo en situaciones en que tratamientos alternativos no son adecuados.
Posología y forma de administración:	Según criterio médico. Posología: Para adultos, la dosis recomendada para adultos consiste en una dosis inicial de 100 mg, seguida de una dosis de 50 mg cada 12 horas, durante un periodo de 5 a 14 días. La duración del tratamiento debe establecerse según la gravedad, el sitio de la infección y la respuesta clínica del paciente. Niños y adolescentes (de 8 a 17 años de edad), Tigeciclina solo se debe utilizar para el tratamiento de pacientes de 8 años de edad y mayores, después de haber consultado a un médico con la debida experiencia en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Niños de 8 a <12 años de edad: 1,2 mg/kg de tigeciclina por vía intravenosa cada 12 horas hasta una dosis máxima de 50 mg cada 12 horas durante un periodo de 5 a 14 días. Adolescentes de 12 a <18 años de edad: 50 mg de tigeciclina cada 12 horas durante un periodo de 5 a 14 días. No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, pacientes en hemodiálisis o en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la tigeciclina en niños menores de 8 años. No se dispone de datos. Tigeciclina no se debe utilizar en niños menores de 8 años ya que puede producir decoloración en la dentadura. Tigeciclina se debe administrar únicamente mediante perfusión intravenosa durante 30-60 minutos. En el caso de los pacientes pediátricos, la tigeciclina se debe administrar preferiblemente mediante perfusión de 60 minutos de duración.
Modo de empleo (sí aplica)	Reconstituir cada vial en 5 mL de cloruro de sodio 0.9%, dextrosa 5% o lactato de ringer. Transferir la solución reconstituida de infusión con 95 ml del mismo diluente. La solución diluida es estable hasta por 48 horas a temperatura de 2-8°c.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar a temperatura inferior de 30°C. Mantener fuera del alcance de los niños.
Interacciones:	Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos. La administración concomitante de tigeciclina y warfarina (25 mg como dosis única) en individuos sanos dio lugar a una disminución del aclaramiento del 40% y del 23% de R-warfarina y de Swarfarina, y a un aumento del AUC del 68% y del 29%, respectivamente.

	El mecanismo de esta interacción no ha sido todavía dilucidado. Los datos disponibles no sugieren que esta interacción pueda dar lugar a cambios significativos del INR. Sin embargo, puesto que la tigeciclina puede prolongar tanto el tiempo de protrombina (TP) como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), cuando se administre tigeciclina junto con anticoagulantes se deben monitorizar estrechamente los tests relevantes de la coagulación. La warfarina no afectó al perfil farmacocinético de la tigeciclina. La tigeciclina no se metaboliza ampliamente. Por consiguiente, no se espera que el aclaramiento de tigeciclina se vea afectado por las sustancias activas que inhiben o inducen la actividad de las isoformas del CYP450. In vitro, la tigeciclina no es ni un inhibidor competitivo ni un inhibidor irreversible de las enzimas del CYP450. La administración de tigeciclina a la dosis recomendada en adultos sanos no modificó la absorción ni en velocidad ni en magnitud, ni el aclaramiento de digoxina (0,5 mg seguidos por 0,25 mg diarios). La digoxina no afectó al perfil farmacocinético de tigeciclina. Por tanto, no es necesario un ajuste de la dosis cuando se administra tigeciclina con digoxina. En estudios in vitro, no se ha observado antagonismo entre tigeciclina y otras clases de antibióticos comúnmente utilizadas. El uso concomitante de antibióticos con anticonceptivos orales puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales. El uso concomitante de tigeciclina con los inhibidores de la calcineurina, tales como tacrolimus o ciclosporina, puede conducir a un aumento de las concentraciones mínimas en suero de los inhibidores de la calcineurina. Por lo tanto, se deben monitorizar las concentraciones séricas del inhibidor de la calcineurina durante el tratamiento con tigeciclina para evitar la toxicidad del medicamento. Basados en un estudio in vitro tigeciclina es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp). La administración de inhibidores de la P-gp (p.ej ketoconazol o ciclosporina) o inductores de la P-gp (p.ej rifampicina) pueden afectar a la farmacocinética de tigeciclina.
Reacciones Adversas:	El número total de pacientes con IPTBc y IIAc tratados con tigeciclina en ensayos clínicos de fase 3 y 4 fue de 2.393. Durante los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes que aparecieron una vez iniciado el tratamiento y relacionadas con el medicamento fueron náuseas (21%) y vómitos (13%). Dichas reacciones fueron reversibles, sucedieron de forma temprana (entre los días 1-2 del tratamiento), y fueron generalmente de intensidad leve o moderada. Se han observado casos de colitis pseudomembranosa, cuya gravedad puede oscilar de leve a potencialmente letal. Proliferación de microorganismos no sensibles, incluidos hongos.

	Los antibióticos de la clase de las glicilciclinas son estructuralmente similares a los antibióticos de la clase de las tetraciclinas. Las reacciones adversas causadas por los antibióticos de la clase de las tetraciclinas pueden incluir fotosensibilidad, pseudotumor cerebral, pancreatitis, y acción antianabólica que conduce a un incremento del nitrógeno ureico en sangre, azotemia, acidosis e hiperfosfatemia. La tigeciclina puede asociarse a una coloración permanente de los dientes en humanos, si se utiliza durante el desarrollo de la dentición. En los ensayos clínicos con IPTBc y IIAc de fase 3 y 4, las reacciones adversas graves relacionadas con infecciones se notificaron con mayor frecuencia entre los sujetos tratados con tigeciclina (7,1 %) que entre los tratados con fármacos comparadores (5,3 %). Se observó una diferencia significativa en la incidencia de sepsis/shock séptico en el grupo de tigeciclina (2,2 %) frente al grupo comparador (1,1 %). La frecuencia de alteraciones de AST y de ALT durante el período post-tratamiento fue mayor entre los pacientes tratados con tigeciclina que entre los pacientes tratados con fármaco comparador. En estos últimos, las alteraciones ocurrieron más a menudo durante el tratamiento. En todos los ensayos clínicos de fase 3 y 4 realizados en IPTBc y IIAc, se produjeron un 2,4 % de muertes (54/2216) entre los pacientes que recibieron tigeciclina y un 1,7 % (37/2206) en los pacientes que recibieron tratamiento con comparadores activos. Población pediátrica, los datos de seguridad disponibles a partir de dos estudios farmacocinéticos son muy escasos. No se observó ningún evento nuevo o inesperado relacionado con la seguridad de tigeciclina en estos estudios. En el marco de un estudio farmacocinético abierto con dosis únicas ascendentes, se evaluó la seguridad de la tigeciclina en 25 niños de edades comprendidas entre 8 y 16 años que se habían recuperado recientemente de una infección. El perfil de reacciones adversas de la tigeciclina en estos 25 sujetos fue, en líneas generales, consistente con el perfil en adultos. La seguridad de la tigeciclina también se evaluó en el marco de un estudio farmacocinético abierto con dosis múltiples ascendentes en el que participaron 58 niños de edades comprendidas entre 8 y 11 años con IPTBc (n=15), IIAc (n=24) o neumonía adquirida en la comunidad (n=19). El perfil de reacciones adversas de la tigeciclina en estos 58 sujetos fue, en líneas generales, consistente con el perfil en adultos, con excepción de las náuseas (48,3 %), vómitos (46,6 %) y aumento de la lipasa en suero (6,9 %), que se notificaron con mayor frecuencia en niños que en adultos.
Propiedades Farmacocinéticas y Farmacodinámicas:	-Mecanismo de acción: Tigeciclina, un antibiótico del grupo de las glicilciclinas, actúa inhibiendo la traducción de proteínas en las bacterias uniéndose a la subunidad ribosomal 30S y bloqueando la entrada

	de moléculas aminoacil ARN_t al sitio A del ribosoma, impidiendo así la incorporación de aminoácidos y la posterior elongación de las cadenas peptídicas. De forma general, la tigeciclina se considera un agente bacteriostático. Con un valor 4 veces superior a la CMI (concentración mínima inhibitoria), la tigeciclina produjo una reducción logarítmica de 2 en el recuento de colonias de *Enterococcus spp., Staphylococcus aureus y Escherichia coli*. -Absorción: Tigeciclina se administra de forma intravenosa y por lo tanto presenta un 100 % de biodisponibilidad. -Distribución: La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* de tigeciclina es aproximadamente de entre un 71 % y un 89 %, a las concentraciones observadas en los ensayos clínicos (0,1 a 1,0 µg/ml). Estudios farmacocinéticos en animales y en humanos han demostrado que la tigeciclina se distribuye ampliamente a los tejidos. En ratas que recibieron dosis únicas o múltiples de ^{14}C-tigeciclina, la radioactividad se distribuyó a la mayoría de los tejidos siendo la exposición más elevada en la médula ósea, glándulas salivales, glándula tiroidea, bazo y riñón. En seres humanos, el promedio del volumen de distribución de tigeciclina en estado estacionario es de 500 a 700 L (de 7 a 9 L/kg), lo que indica que tigeciclina se distribuye ampliamente más allá del volumen plasmático y se concentra en los tejidos. No se dispone de datos sobre si la tigeciclina atraviesa la barrera hematoencefálica en seres humanos. En estudios de farmacología clínica en los que se utilizó la pauta de 100 mg de tigeciclina seguidos de 50 mg cada 12 horas se obtuvo una C_{max} sérica en estado estacionario de 866±233 ng/mL cuando tigeciclina se administró mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos y de 634±97 ng/mL cuando se administró mediante perfusión intravenosa durante 60 minutos. La AUC_{0-12h} en estado estacionario fue de 2349±850 ng•h/mL. -Biotransformación: Se estima que, en promedio, menos de un 20 % de tigeciclina se metaboliza antes de la excreción. En voluntarios sanos varones, tras la administración de ^{14}C-tigeciclina, se observó que la tigeciclina inalterada fue el primer material marcado con ^{14}C recuperado en orina y en heces. No obstante, un glucurónido, un metabolito N-acetilo y un epímero de la tigeciclina se encontraban también presentes. Estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que la tigeciclina no inhibe de forma competitiva el metabolismo mediado por las siguientes 6 isoformas del citocromo P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, y 3A4. Además, la tigeciclina no mostró NADPH-dependencia en la inhibición de CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 Y CYP3A, lo que sugiere que no produce una inhibición de las mencionadas enzimas mediante su unión al sitio activo de las mismas.

	-Eliminación: La recuperación de la radiactividad total en heces y orina después de la administración de ^{14}C-tigeciclina indica que el 59 % de la dosis es eliminada por excreción biliar/fecal, y el 33 % se excreta por orina. Globalmente, la ruta primaria de eliminación de tigeciclina es la excreción biliar de tigeciclina inalterada. La glucuronidación y la excreción renal de tigeciclina inalterada son rutas secundarias. El aclaramiento total de tigeciclina tras una perfusión intravenosa es de 24 L/h. El aclaramiento renal es aproximadamente el 13 % del aclaramiento total. La tigeciclina muestra una eliminación poliexponencial en el suero con una semivida de eliminación terminal media de 42 horas tras dosis múltiples, aunque existe una alta variabilidad interindividual. Estudios *in vitro* que utilizan células Caco-2 indican que tigecliclina no inhibe el flujo de digoxina, lo que sugiere que tigeciclina no es un inhibidor de la glicoproteína P (P-gp). Esta información *in vitro* es coherente con la falta de efecto de tigeciclina en el aclaramiento de digoxina observado en el estudio in vivo de la interacción de medicamentos descrito arriba. La tigeciclina es un sustrato de la P-gp, basado en un estudio *in vitro* que utiliza una línea celular con la glicoproteína P (P-gp) sobre expresada. Se desconoce la posible aportación del trasporte mediado por la P-gp en el comportamiento de tigeciclina *in vivo*. La administración concomitante de inhibidores de P-gp (p.ej ketoconazol o ciclosporina) o inductores de P-gp (p.ej rifampicina) pueden afectar a la farmacocinética de tigeciclina.
Bibliografía	RegistroSanitarioInvima INVIMA 2023M-0018379-R1. (s.f.). *INVIMA.* Recuperado el 07 de 07 de 2023 • *www.ema.europa.eu.* (s.f.). Recuperado el 07 de 07 de 2023, de https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tygacil-epar-product-information_es.pdf

3. PRESENTACIONES COMERCIALES

Presentación	CUM	IUM	Código de barras
CAJA X 1 VIAL	020131074-01	1T1019861000100	7709149981425

Identificación del producto		
NOMBRE COMERCIAL	**FINAMEB**	
Principio (s) Activo (s)	**TINIDAZOL**	
Descripción	Forma Liquido Color Curuba Olor -sabor Característico	
Forma Farmacéutica	Suspensión.	
Presentación	Frasco por 15 mL	
Envase	Frasco Pead 15 mL y Tapa Blanca 20 mm	
Empaque	Caja plegadiza en cartulina, reverso blanco. Cyan, magenta, amarillo, negro. Etiqueta propalgote.	
Dimensiones del Producto	Estuche*Frasco de 15 ml Alto 7.2 cm Ancho 3.0 cm Largo 2.9 cm	
Embalaje	Corrugada por 600 Unidades	
Peso neto	Frasco por 15 ml 33,85 g Corrugada por 600 Unidades 17,45 kg	
Concentración	200 mg / ml	
Composición	Cada 100 mL de Finameb suspensión contiene: Tinidazol 20g.	
Vía de Administración	Vía oral	
Vida útil del producto	2 Años.	
Producto estéril	No	
Registro sanitario	INVIMA 2009 M – 0009365	
Titular	Labquifar Ltda	
Fabricante	Servicio Técnico Gonher Farmacéutica Ltda.	

Indicaciones	Tinidazol está indicado en: Amibiasis intestinal y extra intestinal (absceso hepático amebiano), tricomoniasis urogenital, Guardases, gardnerelliasis vaginal.
Contraindicaciones	Antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades del sistema nervioso central. Hipersensibilidad al Tinidazol. No ingerir alcohol durante el tratamiento. El tinidazol está contraindicado en el primer trimestre del embarazo por razón de la aparición de una variedad de reacciones adversas perinatales[5] y en personas con alergia al medicamento. Se debe consultar con un profesional de la salud especializado si se está lactando, pues con frecuencia, se sugiere la suspensión de la lactancia materna mientras se esté tomando el tinidazol
Precauciones	Un medicamento similar al tinidazol ha causado cáncer en animales de laboratorio. No se sabe si el tinidazol aumenta el riesgo de contraer cáncer en los animales de laboratorio o en los seres humanos. Consulte con su doctor acerca de los riesgos y beneficios de usar este medicamento.
Reacciones Adversas	En algunos pacientes pueden presentarse náuseas y vómitos de poca intensidad que desaparecen al terminar el tratamiento. Sabor metálico en la boca.
Interacciones Medicamentos y otras	Aunque no se ha realizado estudios específicos de interacciones de tinidazol. Con otros fármacos existe una abundante información sobre las interacciones del metronidazol con otros fármacos infecciones teóricamente posible con el tinidazol.
Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia	**Embarazo:** No debe tomar este medicamento durante el primer trimestre de gestación. **Lactancia:** No debe tomar Tinidazol si está alimentando a su hijo, ya que pueden eliminarse pequeñas cantidades del fármaco a través de la leche materna.
POSOLOGIA	Según Prescripción Médica.
Condición de venta	Con Formula Facultativa.

BIBLIOGRAFIA

https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a604036-es.html

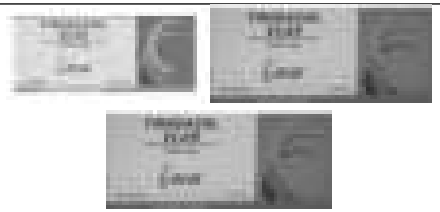
HISTORIAL

Versión Del Cambio	Fecha de Aprobación	Descripción de los Cambios	Quien lo propuso (Nombre y cargo)
----	19-01-21	Creación del Documento	Lina Marcela Castañeda Director Técnico

ELABORO	REVISO	APROBO
Firma:	**Firma:**	**Firma:**
Nombre: **Jennifer Lorena Sáenz**	**Nombre:** **Lina Marcela Castañeda**	**Nombre:** **Luis Emiro González**
Cargo: **Asistente de Calidad**	**Cargo:** **Director Técnico**	**Cargo:** **Gerente General**
SELLO ORIGINAL:	**SELLO COPIA:**	

COPIA NO CONTROLADA

	FICHA DE PRODUCTO	DPFP-01030
	TINIDAZOL	VERSIÓN: 02
		VIGENTE DESDE: 2022-10-11

Nombre Genérico:	Tinidazol	**Condiciones de Almacenamiento:**			
Nombre Comercial:	Tinidazol	Almacenar a temperaturas menores a 30 °C, en el envase y empaque originales			
Clase Terapéutica:	Antiamebiano, tricomonicida				
Forma farmacéutica	**Concentración**	**Vía de Administración**	**Vida útil (Fecha Vencimiento Máxima)**	**Registro Sanitario**	**CÓDIGO ATC**
Tableta	Cada tableta contiene: Tinidazol 500 mg	Oral	2 años	INVIMA 2022M-009517-R3	P01AB02

PRESENTACIÓN COMERCIAL	CÓDGO CUM	CODIGO IUM	CÓDIGO PT	Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)		Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)		Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)		Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)	
Tabletas	000029317-01	N.A	PT01265A	Blister x 8 Tabletas	7702184110300	Caja x 8 Tabletas	7702184012659	Paquete x 6 cajas	17702184012656	Caja corrugada x 360 cajas (120 paquetes)	27702184012653

PRESENTACIÓN INSTITUCIONAL	CODIGO CUM	CODIGO IUM	CÓDIGO PT	Envase-Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)		Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)		Subempaque – Código de Barras (CODIGO EAN 14)		Embalaje – Código de Barras (CODIGO EAN 14)	
Tabletas	000029317-08	N.A.	PT01130A	Blister x 8 tabletas	7702184110300	Caja x 640 tabletas	7702184011300	N.A.	N.A.	Caja corrugada x 16 cajas	17702184011307

Producto	Empaque					Subempaque					Embalaje				
	Dimensiones (mm)			Peso Neto (g)	Peso Bruto (g)	Dimensiones (mm)			Peso Neto (g)	Peso Bruto (g)	Dimensiones (mm)			Peso Neto (kg)	Peso Bruto (kg)
	Alto	Ancho	Profundo			Alto	Ancho	Profundo			Alto	Ancho	Profundo		
Caja x 8 tabletas	43	100	13	5	10.5	43	100	39	15	31.6	140	320	482	1.8	4
Caja x 640 tabletas	99	234	83	400 g	570	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	214	326	488	6.4	9.5

** Los pesos son datos aproximados*

"La información contenida en esta ficha de producto pertenece a Laboratorios Ecar S.A. la cual va dirigida a los clientes.
Cualquier copia de este documento sin su respectivo sello es una Copia No Controlada."

COPIA NO CONTROLADA

	FICHA DE PRODUCTO	DPFP-01030
	TINIDAZOL	VERSIÓN: 02
		VIGENTE DESDE: 2022-10-11

CONTROL CAMBIOS		
CÓDIGO Y VERSIÓN ANTERIOR	**CAMBIOS**	**FECHA DEL CAMBIO**
LEFP – 01029 G	Se actualiza formato Se incluye información del código IUM Se incluye frase * Los pesos son datos aproximados	2020-08-25
LEFP – 01029 Versión 01	Se agrega presentación de caja x 8 Tabletas. Se modifica código de la ficha, porque el PT01029A, desapareció del mercado esa presentación.	2021-06-10
LEFP-01030 Versión 01	Se cambia de código de LEFP a DPFP. Se actualiza registro sanitario por renovación. En la presentación caja x 8 Tab, se corrige el Subempaque paquete de 3 a 6 cajas y se modifican las dimensiones del embalaje. Se elimina presentación x 48 Tab. En la presentación caja x 640 Tab, se modifican las dimensiones del embalaje.	2022-10-06

PAULINA BARRERA GOMEZ; SANDRA MARCELA SEPULVEDA BARRIENTOS	MARIBEL DEL SOCORRO RUIZ GOMEZ	JOHN HENDRYX COLORADO ROMERO
Elaborado: PAULINA BARRERA GOMEZ; SANDRA MARCELA SEPULVEDA BARRIENTOS	Revisado: MARIBEL DEL SOCORRO RUIZ GOMEZ	Aprobado: JOHN HENDRYX COLORADO ROMERO
Cargo: AUXILIAR DE GESTIÓN INTEGRAL;ANALISTA DE DISEÑO I + D	Cargo: COORDINADOR DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO	Cargo: GERENTE DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO
Fecha: 2022-10-06	Fecha: 2022-10-06	Fecha: 2022-10-07

000209

TOBRAVISION® (TOBRAMICINA 0,3%)
Solución Oftálmica Estéril
Frasco Gotero x 5mL

Vitalis
PHARMACEUTICAL

RESUMEN DE LA INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

DESCRIPCIÓN

TOBRAVISION® es un Amino glucósido de amplio espectro antibacteriano, administrado para el tratamiento de infecciones moderadas causadas por bacilos gramnegativos aeróbicos.

INDICACIONES

TOBRAVISION® Solución oftálmica está indicados en el tratamiento de infecciones externas del ojo y sus anexos causadas por bacterias susceptibles, así como en la profilaxis prequirúrgica y posquirúrgica.

La tobramicina es activa contra cepas susceptibles de *Staphylococcus*, incluyendo *S. aureus*, *S. epidermidis* (coagulasa positivo y coagulasa negativo), y cepas resistentes a la penicilina, *Streptococcus*, incluyendo especies del grupo A (especies betahemolíticas), especies no hemolíticas y *Streptococcus pneumoniae*. La tobramicina también es activa contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae* y *H. aegyptius*, *Moraxella lacunata*, *Acinetobacter calcoaceticus* (*Herellea vaginicola*) y algunas especies de *Neisseria*.

MECANISMO DE ACCION

TOBRAVISION® es un antibiótico aminoglucósido de amplio espectro, tiene actividad sobre una amplia variedad de organismos grampositivos y gramnegativos.
La efectividad terapéutica de TOBRAVISION® se debe a su capacidad para alcanzar altas concentraciones dentro de las células bacterianas. Es un agente bactericida; su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de proteínas bacterianas (se une a los ribosomas de la célula bacteriana, ocasionando la transcripción incorrecta del ARN mensajero).

TOBRAVISION® alcanza rápidamente los niveles tisulares por encima de la CIM, necesarios para la mayoría de los patógenos oculares, incluyendo *Pseudomonas spp*. Se ha demostrado que el uso de Tobramicina es seguro en niños.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oftálmica.

DOSIFICACIÓN

Adultos y adolescentes: *Infecciones leves a moderadas:* tópica, sobre la conjuntiva, 1 gota cada 4 horas. *Infecciones graves:* tópica, sobre la conjuntiva, 1 gota cada hora. Debe continuarse el tratamiento hasta que se produzca mejoría; luego se debe reducir la frecuencia de administración. **Niños:** ver dosis habitual para adultos y adolescentes.

VITALIS S.A. C.I. NIT. 830.058.119-1 www.labvitalis.com • info@labvitalis.com
Cra. 7 No.156 -80 - Ofic.: 1101/04 • Bogotá, D.C. - Colombia - PBX: (571)673 4340 • Fax: (571)673 4907
Servicio Al Cliente: Línea Gratuita Nacional Fuera de Bogotá: 01 8000 111 384; Bogotá D.C. (571) 412 85 86

000210

TOBRAVISION® (TOBRAMICINA 0,3%)
Solución Oftálmica Estéril
Frasco Gotero x 5mL

Vitalis
PHARMACEUTICAL

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS
Hipersensibilidad a la tobramicina u otros aminoglicósidos (por ejemplo: amikacina, gentamicina, etc.). Administrese con precaución en pacientes que presenten alteraciones en la función renal, puede producir deterioro en la función auditiva.

REACCIONES ADVERSAS
En menos del 3% de pacientes tratados con Tobramicina puede presentarse prurito, lagrimeo, inflamación de los párpados, dolor ocular y eritema conjuntival.
Si se administra tobramicina tópica ocular concomitantemente con antibióticos aminoglucósidos sistémicos, se debe tomar la precaución de controlar las concentraciones totales en suero, ya que pueden presentarse alteraciones del equilibrio, sordera y/o lesiones renales.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS
Vigilar las concentraciones totales en suero si se administra tobramicina por vía tópica en combinación con antibióticos aminoglucósidos sistémicos.

PRECAUCIONES
Estudios en animales preñados con dosis 33 veces más altas que las administradas en humanos, no mostraron alteraciones con el producto, sin embargo, no se han realizado estudios en mujeres embarazadas.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA
La Tobramicina sólo deberá ser usada durante el embarazo y la lactancia bajo estricto control médico. Al instilar 2 soluciones oftálmicas diferentes, se debe esperar al menos 5 minutos entre cada una de ellas.

TRATAMIENTO EN CASO DE SOBREDOSIS
Se manifiesta con queratitis punteada, eritema, lagrimeo excesivo, edema y prurito y su manejo es con lavado mecánico de los ojos con agua estéril. En caso de ser ingerido, es necesario administrar liquidos para que se diluya.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
Consérvese en lugar fresco y seco a temperatura inferior a 30 °C. Protéjase del calor y la luz.

BIBLIOGAFIA CONSULTADA

- Martindale, Guía completa de consulta Fármaco-Terapéutica. Primera edición.

Trascrito por: ***Q.F. Ján De Avila Camargo***
2008/06/24

VITALIS S.A. C.I. NIt. 830.098.119-1 www.labvitalis.com • info@labvitalis.com
Cra. 7 No.156 -80 - Ofic.: 1101/04 • Bogotá, D.C. - Colombia - PBX: (571)673 4340 • Fax: (571)673 4907
Servicio Al Cliente: Línea Gratuita Nacional Fuera de Bogotá: 01 8000 111 004, Bogotá D.C. (571) 412 85 00

LABORATORIOS SOPHIA DE COLOMBIA LTDA



FICHA TECNICA DE PRODUCTO

TRAZIDEX UNGUENTO

ACTIVOS:	TROBRAMICINA 0.3 % Y DEXAMETASONA 0.1%
CONCENTRACION:	3.5 G
FORMA FARMACEUTICA:	UNGUENTO OFTALMICO
VIDA UTIL:	2 AÑOS

ENVASE:	TUBO X 3,5 GR
EMPAQUE:	CAJA CON 10 PIEZAS INDIVIDUALES
CODIGO DE BARRAS:	736085410860
DIMENSIONES:	ANCHO: 85 MM/ PROFUNDO: 20 MM/ ALTO: 25 MM
PESO NETO:	7,12 GR
EMBALAJE:	CORRUGADO CON 54 CAJAS MULTIPLES 540 PIEZAS INDIVIDUALES
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	ALMACENAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30° C
CODIGO ATC:	S01AA20
CODIGO CUM:	230337-01

REGISTRO INVIMA:	INVIMA 2021M-012123-R2
VIGENCIA DEL REGISTRO:	16/09/2026
TIPO DE REGISTRO:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR DEL REGISTRO:	LABORATORIOS SOPHIA S.A. DE C.V.
FABRICANTE:	LABORATORIOS SOPHIA S.A. DE C.V.
CERTIFICACION DEL FABRICANTE:	BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA

Indicaciones terapéuticas

TRAZIDEX OFTENO® está indicado en el tratamiento de las infecciones externas del ojo y sus anexos causadas por microorganismos susceptibles a la tobramicina, la cual es un antibiótico aminoglucósido de amplio espectro efectivo contra gérmenes grampositivos y gramnegativos, incluyendo Pseudomonas aeruginosa, el más grave patógeno ocular y el estafilococo dorado, el microorganismo más común. Es también efectiva contra microorganismos resistentes a la gentamicina y otros antibióticos, pues es menos susceptible de ser inactivada por enzimas bacterianas. La tobramicina puede usarse en niños y adultos y es útil también en la profilaxis prequirúrgica y postoperatoria, en caso de abrasiones corneales y lesiones traumáticas superficiales del globo ocular.

TRAZIDEX OFTENO® está indicado para controlar la inflamación ocular postquirúrgica o postraumática y evitar la propagación de infecciones. También es útil en el tratamiento de la inflamación de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea y tracto uveal anterior del ojo, cuando se acompaña de infección o está en riesgo de desarrollarla. Ventajas: la combinación de un antibiótico de amplio espectro con el esteroide más potente brinda una efectiva protección contra la posible infección postoperatoria, realiza un efectivo control de la inflamación postquirúrgica, postraumática y uveítica y brinda comodidad en el uso por ser bien tolerada.

Dosis

Agítese bien antes de usarse. Aplique TRAZIDEX OFTENO® en el fondo de saco conjuntival inferior del(de los) ojo(s) afectado(s). En infecciones leves a moderadas: 1 ó 2 gotas cada 4 ó 5 horas. En casos severos: 2 gotas cada hora hasta que haya mejoría, luego disminuya gradualmente la frecuencia de la aplicación a medida que la infección vaya siendo controlada antes de descontinuarlo.

Preoperatorio: una gota repetida hasta 5 veces al día durante 1 a 3 días antes de la cirugía.

Postoperatorio: una gota en el ojo afectado cuantas veces al día sea necesario. En condiciones agudas de inflamación ocular se recomienda aplicar 1 a 2 gotas de TRAZIDEX OFTENO® cada hora o cada 2 horas durante los primeros 2 a 5 días, hasta que la inflamación empiece a disminuir, posteriormente se recomienda ir disminuyendo la dosis paulatinamente a 1 gota cada 3 horas, luego cada 4 horas y así sucesivamente hasta terminar con una gota cada 24 horas o cada día alterno. En cuadros de inflamación leve o moderada aplique 3 a 5 veces al día, disminuya progresivamente la dosis hasta descontinuarla. Si se desea puede administrarse TRAZIDEX OFTENO® durante el día y TRAZIDEX UNGENA® durante la noche.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la tobramicina y/o a cualquiera de los componentes de las fórmulas. TRAZIDEX OFTENO® está contraindicado en queratitis dendrítica y en otras enfermedades virales de la córnea y conjuntiva, así como en enfermedades micóticas de las estructuras oculares.

Farmacocinética
La tobramicina es el componente antibiótico de TRAZIDEX OFTENO®, la cual es un aminoglucósido que actúa contra bacterias grampositivas y gramnegativas susceptibles y contra algunas especies de Neisseria. Estudios realizados en conejos y en humanos revelan que la aplicación tópica de tobramicina produce concentraciones en la película lagrimal mayores que la concentración inhibitoria mínima para Pseudomonas aeruginosa. La colocación de una lente de contacto blanda terapéutica aumenta la penetración de la tobramicina a la córnea. La dexametasona causa inhibición de la respuesta inflamatoria a los estímulos mecánicos, químicos o de naturaleza inmunológica. Inhibe el edema, los depósitos de fibrina, la dilatación capilar y la migración de macrófagos al sitio de respuesta inflamatoria aguda. Inhibe la síntesis de histamina a partir de las células cebadas al bloquear la acción de la histidina descarboxilasa, disminuye la síntesis de prostaglandinas y retarda la regeneración epitelial.

Precauciones
Debe ser considerada la posibilidad de infección micótica con el uso prolongado de esteroides, así como el crecimiento de organismos no susceptibles. Puede presentarse sensibilidad cruzada con otros aminoglucósidos, si se desarrolla hipersensibilidad con este producto debe descontinuarse su uso.

Restricciones
No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. TRAZIDEX OFTENO® deberá ser usado sólo que el beneficio justifique el riesgo potencial del feto. No se conoce si TRAZIDEX OFTENO® se excreta por la leche. Su uso durante la lactancia queda a criterio del médico. Se recomienda utilizar TRAZIDEX OFTENO® con precaución durante el embarazo y la lactancia y bajo vigilancia médica estrecha.

Reacciones Secundarias
Pueden ocurrir reacciones adversas con la combinación antibiótico/corticosteroide y pueden ser atribuibles al antibiótico, al esteroide o a la combinación de éstos. Estas reacciones pueden ser: hipersensibilidad, toxicidad ocular, prurito palpebral, inflamación de los párpados, edema y eritema de la conjuntiva. Pueden presentarse reacciones similares con el uso tópico de antibióticos aminoglucósidos.
El uso prolongado de antibióticos tópicos puede propiciar el crecimiento exagerado de organismos no susceptibles, como los hongos. Algunas reacciones se pueden presentar por la acción del esteroide, así como por su uso prolongado y puede favorecer el aumento en la presión intraocular y la posible aparición de glaucoma.

Interacciones
TRAZIDEX OFTENO® aplicado tópicamente no se conoce que produzca interacciones medicamentosas y se puede administrar concomitantemente con antiglaucomatosos. Hay que vigilar las concentraciones totales en suero si se administra tobramicina por vía tópica en combinación con antibióticos aminoglucósidos sistémicos. En general, la tobramicina puede causar el desarrollo de antagonismo con cualquier antibiótico bacteriostático, si se usan en forma conjunta.

Alteraciones
La aplicación de antibióticos tópicos, como la tobramicina, previo a la toma de frotis y cultivo bacteriológico tomados de la superficie ocular, puede producir resultados falsos negativos.

Precauciones
Estudios de reproducción de tres tipos de animales a dosis 33 veces mayores que la aplicada en humanos en forma sistémica, no han revelado evidencias de alteraciones a la fertilidad o daño al feto debido al uso de tobramicina. La dexametasona ha mostrado ser teratogénica en ratones y conejos. No se han hecho estudios para evaluar su potencial de carcinogénesis, mutagénesis y efectos sobre la fertilidad. No se han realizado estudios en mujeres embarazadas.

Manifestaciones
En caso de ingesta accidental es poco probable que la tobramicina produzca toxicidad, ya que los aminoglucósidos se absorben menos del 1% por vía gastrointestinal. El uso prolongado de esteroides puede provocar glaucoma y formación de catarata subcapsular posterior.

LABORATORIOS SOPHIA DE COLOMBIA LTDA



FICHA TECNICA DE PRODUCTO

TRAZIDEX OFTENO

ACTIVOS:	TROBRAMICINA 0.3 % Y DEXAMETASONA 0.1%
CONCENTRACION:	5 ML
FORMA FARMACEUTICA:	SOLUCION OFTALMICO
VIDA UTIL:	2 AÑOS

ENVASE:	FRASCO GOTERO X 5 ML
EMPAQUE:	CAJA CON 10 PIEZAS INDIVIDUALES
CODIGO DE BARRAS:	736085410334
DIMENSIONES:	ANCHO: 46 MM/ PROFUNDO: 27 MM/ ALTO: 89 MM
PESO NETO:	10,88 GR
EMBALAJE:	CORRUGADO CON 12 CAJAS MULTIPLES 240 PIEZAS INDIVIDUALES
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	ALMACENAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30° C
CODIGO ATC:	S01CA01
CODIGO CUM:	230345-01

REGISTRO INVIMA:	INVIMA 2009M-012121-R1
VIGENCIA DEL REGISTRO:	2019-07-22
TIPO DE REGISTRO:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR DEL REGISTRO:	LABORATORIOS SOPHIA S.A. DE C.V.
FABRICANTE:	LABORATORIOS SOPHIA S.A. DE C.V.
CERTIFICACION DEL FABRICANTE:	BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA

Indicaciones terapéuticas

TRAZIDEX OFTENO® está indicado en el tratamiento de las infecciones externas del ojo y sus anexos causadas por microorganismos susceptibles a la tobramicina, la cual es un antibiótico aminoglucósido de amplio espectro efectivo contra gérmenes grampositivos y gramnegativos, incluyendo Pseudomonas aeruginosa, el más grave patógeno ocular y el estafilococo dorado, el microorganismo más común. Es también efectiva contra microorganismos resistentes a la gentamicina y otros antibióticos, pues es menos susceptible de ser inactivada por enzimas bacterianas. La tobramicina puede usarse en niños y adultos y es útil también en la profilaxis prequirúrgica y postoperatoria, en caso de abrasiones corneales y lesiones traumáticas superficiales del globo ocular.

TRAZIDEX OFTENO® está indicado para controlar la inflamación ocular postquirúrgica o postraumática y evitar la propagación de infecciones. También es útil en el tratamiento de la inflamación de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea y tracto uveal anterior del ojo, cuando se acompaña de infección o está en riesgo de desarrollarla. Ventajas: la combinación de un antibiótico de amplio espectro con el esteroide más potente brinda una efectiva protección contra la posible infección postoperatoria, realiza un efectivo control de la inflamación postquirúrgica, postraumática y uveítica y brinda comodidad en el uso por ser bien tolerada.

Dosis

Agítese bien antes de usarse. Aplique TRAZIDEX OFTENO® en el fondo de saco conjuntival inferior del(de los) ojo(s) afectado(s). En infecciones leves a moderadas: 1 ó 2 gotas cada 4 ó 5 horas. En casos severos: 2 gotas cada hora hasta que haya mejoría, luego disminuya gradualmente la frecuencia de la aplicación a medida que la infección vaya siendo controlada antes de descontinuarlo.

Preoperatorio: una gota repetida hasta 5 veces al día durante 1 a 3 días antes de la cirugía.

Postoperatorio: una gota en el ojo afectado cuantas veces al día sea necesario. En condiciones agudas de inflamación ocular se recomienda aplicar 1 a 2 gotas de TRAZIDEX OFTENO® cada hora o cada 2 horas durante los primeros 2 a 5 días, hasta que la inflamación empiece a disminuir, posteriormente se recomienda ir disminuyendo la dosis paulatinamente a 1 gota cada 3 horas, luego cada 4 horas y así sucesivamente hasta terminar con una gota cada 24 horas o cada día alterno. En cuadros de inflamación leve o moderada aplique 3 a 5 veces al día, disminuya progresivamente la dosis hasta descontinuarla. Si se desea puede administrarse TRAZIDEX OFTENO® durante el día y TRAZIDEX UNGENA® durante la noche.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la tobramicina y/o a cualquiera de los componentes de las fórmulas. TRAZIDEX OFTENO® está contraindicado en queratitis dendrítica y en otras enfermedades virales de la córnea y conjuntiva, así como en enfermedades micóticas de las estructuras oculares.

Farmacocinética
La tobramicina es el componente antibiótico de TRAZIDEX OFTENO®, la cual es un aminoglucósido que actúa contra bacterias grampositivas y gramnegativas susceptibles y contra algunas especies de Neisseria. Estudios realizados en conejos y en humanos revelan que la aplicación tópica de tobramicina produce concentraciones en la película lagrimal mayores que la concentración inhibitoria mínima para Pseudomonas aeruginosa. La colocación de una lente de contacto blanda terapéutica aumenta la penetración de la tobramicina a la córnea. La dexametasona causa inhibición de la respuesta inflamatoria a los estímulos mecánicos, químicos o de naturaleza inmunológica. Inhibe el edema, los depósitos de fibrina, la dilatación capilar y la migración de macrófagos al sitio de respuesta inflamatoria aguda. Inhibe la síntesis de histamina a partir de las células cebadas al bloquear la acción de la histidina descarboxilasa, disminuye la síntesis de prostaglandinas y retarda la regeneración epitelial.

Precauciones
Debe ser considerada la posibilidad de infección micótica con el uso prolongado de esteroides, así como el crecimiento de organismos no susceptibles. Puede presentarse sensibilidad cruzada con otros aminoglucósidos, si se desarrolla hipersensibilidad con este producto debe descontinuarse su uso.

Restricciones
No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. TRAZIDEX OFTENO® deberá ser usado sólo que el beneficio justifique el riesgo potencial del feto. No se conoce si TRAZIDEX OFTENO® se excreta por la leche. Su uso durante la lactancia queda a criterio del médico. Se recomienda utilizar TRAZIDEX OFTENO® con precaución durante el embarazo y la lactancia y bajo vigilancia médica estrecha.

Reacciones Secundarias
Pueden ocurrir reacciones adversas con la combinación antibiótico/corticosteroide y pueden ser atribuibles al antibiótico, al esteroide o a la combinación de éstos. Estas reacciones pueden ser: hipersensibilidad, toxicidad ocular, prurito palpebral, inflamación de los párpados, edema y eritema de la conjuntiva. Pueden presentarse reacciones similares con el uso tópico de antibióticos aminoglucósidos.
El uso prolongado de antibióticos tópicos puede propiciar el crecimiento exagerado de organismos no susceptibles, como los hongos. Algunas reacciones se pueden presentar por la acción del esteroide, así como por su uso prolongado y puede favorecer el aumento en la presión intraocular y la posible aparición de glaucoma.

Interacciones
TRAZIDEX OFTENO® aplicado tópicamente no se conoce que produzca interacciones medicamentosas y se puede administrar concomitantemente con antiglaucomatosos. Hay que vigilar las concentraciones totales en suero si se administra tobramicina por vía tópica en combinación con antibióticos aminoglucósidos sistémicos. En general, la tobramicina puede causar el desarrollo de antagonismo con cualquier antibiótico bacteriostático, si se usan en forma conjunta.

Alteraciones
La aplicación de antibióticos tópicos, como la tobramicina, previo a la toma de frotis y cultivo bacteriológico tomados de la superficie ocular, puede producir resultados falsos negativos.

Precauciones
Estudios de reproducción de tres tipos de animales a dosis 33 veces mayores que la aplicada en humanos en forma sistémica, no han revelado evidencias de alteraciones a la fertilidad o daño al feto debido al uso de tobramicina. La dexametasona ha mostrado ser teratogénica en ratones y conejos. No se han hecho estudios para evaluar su potencial de carcinogénesis, mutagénesis y efectos sobre la fertilidad. No se han realizado estudios en mujeres embarazadas.

Manifestaciones
En caso de ingesta accidental es poco probable que la tobramicina produzca toxicidad, ya que los aminoglucósidos se absorben menos del 1% por vía gastrointestinal. El uso prolongado de esteroides puede provocar glaucoma y formación de catarata subcapsular posterior.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR
Versión CDS 7.0 , diciembre de 2021.

BACTRIM®
Sulfametoxazol + Trimetoprim

1. DESCRIPCIÓN

1.1 TIPO TERAPÉUTICO / FARMACOLÓGICO DEL MEDICAMENTO

Agente quimioterapéutico de acción dual con propiedades bactericidas Antibacteriano para uso sistémico.
Código ATC: J01 EE01

1.2 FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas
Suspensión Oral
Solución inyectable

1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Tabletas/ Suspensión Oral: Vía oral
Solución Inyectable: Infusión intravenosa

1.4 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingredientes activos: Trimetoprim (TMP) y Sulfametoxazol (SMZ).

Tabletas

- Bactrim tabletas: Cada tableta contiene Trimetoprim 80 mg, Sulfametoxazol 400 mg.
- Bactrim F tabletas: Cada tableta contiene Trimetoprim 160 mg sulfametoxazol 800 mg.

Suspensión

- Bactrim Suspensión: Cada 100 mL de suspensión contiene Trimetoprim 800mg, Sulfametoxazol 4000 mg.
- Bactrim F Suspensión 400/80mg: Cada 100 mL de suspensión contiene Trimetoprim 1,60 g, Sulfametoxazol 8 g.

Ampollas

- Bactrim ampollas solución inyectable para infusión I.V. : Cada ampolla por 5 mL contiene Sulfametoxazol 400 mg, Trimetoprim 80 mg

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Solo se debe usar Bactrim si, a juicio del facultativo, los beneficios del tratamiento superan todos los riesgos posibles. Se debe considerar el uso de un solo agente antibacteriano efectivo y, además, la orientación oficial sobre el uso de los agentes antibacterianos y la prevalencia local de la resistencia.

Como la susceptibilidad in vitro de las bacterias a los antibióticos varía geográficamente y con el tiempo, siempre se debe tener en cuenta la situación local al escoger la terapia antibiótica. Solo se debe usar Bactrim para tratar o prevenir infecciones que se haya demostrado o se tengan firmes sospechas de que son causadas por bacterias susceptibles u otros microorganismos. A falta de esos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden ayudar con la selección empírica de la terapia antibiótica adecuada.

- *Infecciones de las vías respiratorias y oído*

Exacerbación aguda de bronquitis crónica [27, 28, 29].
Otitis media en niños.
El tratamiento y la profilaxis (primaria y secundaria) de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* [1, 193] en adultos y niños, particularmente en el huésped inmunocomprometido gravemente [30, 31, 133, 194].

- *Infecciones del tracto genitourinario*

Infecciones del tracto urinario [32, 33, 34, 35, 36] y chancroide [37].

- *Infecciones del tracto gastrointestinal*

Fiebre tifoidea y paratifoidea [38, 39], shigelosis (cepas susceptibles de *Shigella flexneri* y *Shigella sonnei* [1] cuando se indica terapia antibacteriana) [99], diarrea del viajero causada por la bacteria enterotoxicogénica *Escherichia coli* [1] y cólera (como complemento del reemplazo de líquidos y electrolitos) [40].

- *Otras infecciones*

Las infecciones causadas por una amplia gama de organismos (tratamiento posiblemente en combinación con otros antibióticos), p. ej., brucelosis [41, 42], osteomielitis aguda y crónica [43], nocardiosis [44, 45], actinomicetoma [44, 45], toxoplasmosis [46, 47] y blastomicosis sudamericana [48].

- *Solo infusión intravenosa*

Se indica Bactrim IV para infecciones graves causadas por organismos susceptibles al Bactrim [76].

2.2 POSOLOGÍA Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Dosis estándar
En el siguiente cuadro se indican las dosis estándar para adultos y niños mayores de 12 años.

Cuadro 1. Dosis estándar para adultos y niños mayores de 12 años [49].

	Tabletas		**Tabletas Forte**		**Medida para Suspensión Oral (Volumen)**	
	Mañana	Noche	Mañana	Noche	Mañana	Noche
Dosis estándar	2	2	1	1	4 (20 mL)	4 (20 mL)
Dosis mínima y dosis para terapia prolongada (más de 14 días)	1	1	1/2	1/2	2 (10 mL)	2 (10 mL)

Dosis alta (para casos particularmente graves).	3	3	1 1/2	1 1/2	6 (30 mL)	6 (30 mL)

Es mejor tomar Bactrim después de las comidas con suficiente líquido.

Duración del tratamiento
En infecciones agudas, se debe administrar Bactrim al menos por 5 días o hasta que el paciente no presente síntomas por un mínimo de 2 días. Si después de la terapia de 7 días no hay una mejora clínica evidente, se debe volver a evaluar al paciente.

Chancroide
2 tabletas o 1 tableta Forte dos veces al día [37]. Si no hay evidencia de curación aparente después de 7 días, se puede considerar administrar otro tratamiento de 7 días [50]. Sin embargo, los médicos deben saber que es posible que la ausencia de respuesta indique que un organismo resistente es la causa de la enfermedad.

Infección del tracto urinario aguda no complicada
En el caso de las mujeres con infección del tracto urinario aguda no complicada, se recomienda una sola dosis de 2-3 tabletas F [51, 52]. De ser posible, se deben tomar las tabletas por la noche después de la comida o antes de acostarse.

Neumonía por Pneumocystis jirovecii
La dosis recomendada es de hasta 20 mg de TMP y hasta 100 mg de SMZ por kg y 24 horas, en dosis iguales cada 6 horas por 14 días [51, 53].

En el siguiente cuadro se indica la norma del límite máximo de dosis según el peso corporal para pacientes que padecen de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Cuadro 2. Norma del límite máximo de dosis según el peso corporal para pacientes que padecen de neumonía por *Pneumocystis jirovecii.*

Peso Corporal	**Dosis: cada 6 horas**		
Kg	**Medidas (Volumen)**	**Tabletas**	**Tabletas F**
8	1 (5mL)		
16	2 (10mL)	1	
24	3 (15mL)	1 ½	
32	4 (20mL)	2	1
40	5 (25mL)	2 ½	
48	6 (30mL)	3	1 ½
64	8 (40mL)	4	2
80	10 (50mL)	5	2 ½

La dosis recomendada en adolescentes y adultos con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es 1 tableta Forte de Bactrim al día [194].
(Ver la sección 2.2.1 Instrucciones de dosis especiales en niños).

Pacientes con nocardiosis
La dosis diaria recomendada para adultos con nocardiosis es 3-4 tabletas Forte por al menos 3 meses. Con esta dosis es necesario hacer ajustes según la edad, el peso y la función renal del paciente y la gravedad de la enfermedad. Se ha reportado una duración de la terapia de 18 meses [44, 56].

Infusión intravenosa
Se indica la vía parenteral de Bactrim en casos en los que la administración por vía oral no es posible, especialmente en organismos sensibles a infecciones preoperatorias y posoperatorias como la fiebre tifoidea y paratifoidea.

Dosis estándar
Si la administración por vía oral es imposible o no se indica, solo se puede usar la ampolla para infusión IV después de diluirla con las soluciones para infusión adecuadas.

Dosis estándar para adultos y niños mayores de 12 años
Ampollas 2x5 mL dos veces al día (10 mL dos veces al día) después de diluirlas correctamente, en la mañana y en la noche.

Dosis alta (para casos particularmente graves)
Ampollas 3x5 mL dos veces al día (15 mL dos veces al día) en la mañana y en la noche.

Niños de hasta 12 años
Ver la sección 2.2.1 Instrucciones de dosis especiales en niños.

Duración del tratamiento
Como regla general, solo se debe administrar la fórmula parenteral de Bactrim durante el período en el cual no sea posible aplicar el tratamiento oral. La dosis estándar no se administra por más de 5 días consecutivos y la dosis alta no se aplica por más de 3 días consecutivos.

Método de administración
Se debe diluir Bactrim antes de usarlo. (Ver la sección 4.2 Instrucciones especiales de uso, manejo y eliminación con fines informativos sobre las soluciones para infusiones e instrucciones para su dilución).

Neumonía por Pneumocystis jirovecii
La dosis recomendada para pacientes con neumonía por Pneumocystis jirovecii [1] es de hasta 20 mg de TMP y hasta 100 mg de SMZ por kg y 24 horas, en dosis iguales cada 6 horas por 14 días.

Pacientes con nocardiosis
La dosis diaria recomendada para adultos con nocardiosis es 480-640 mg de TMP y 2400-3200 mg de SMZ por al menos 3 meses. Con esta dosis es necesario hacer ajustes según la edad, el peso y la función renal del paciente y la gravedad de la enfermedad. Se ha reportado una duración de la terapia de 18 meses [44, 56, 98].

2.2.1 INSTRUCCIONES PARA DOSIS ESPECIALES

Tercera edad/ geriatría
Los pacientes de la tercera edad con una función renal normal deben recibir la dosis habitual para adultos [54, 58].
Niños (de hasta 12 años de edad).

Vía oral
Las pautas posológicas para niños son equivalentes a aproximadamente una dosis de 6 mg de TMP y 30 mg de SMZ por kg de peso corporal por cada 24 horas y se detallan en el siguiente cuadro.

Cuadro 3. Dosis normal para niños de hasta 12 años de edad

Edad	Medidas (Volumen) de suspensión – cada 12 horas
De 6 semanas a 5 meses	1/2 (2,5 mL)
De 6 meses a 5 años	1 (5 mL)
De 6 años a 12 años	2 (10 mL)

Neumonía por Pneumocystis jirovecii (profilaxis)
La dosis recomendada para niños es 150 mg/m2/al día de TMP con 750 mg/m2/al día de SMZ, vía oral en dosis divididas por igual dos veces al día, 3 días consecutivos por semana. La dosis diaria total no debe ser de más de 320 mg de TMP y 1.600 mg de SMZ [55].

En el siguiente cuadro se indica la norma para alcanzar la dosis recomendada en niños según el área de superficie corporal, en casos de profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Cuadro 4. Normas para alcanzar la dosis recomendada en niños en casos de profilaxis de neumonía por Pneumocystis jirovecii [133]

Área de la superficie corporal	Dosis: Cada 12 horas	
(m2)	Medidas (volumen)	Tabletas
0,26	½ (2,5mL)	
0,53	1 (5mL)	½
1,06	2 (10mL)	1

Infusión intravenosa
Dosis estándar en niños de hasta 12 años:
La dosis promedio es de aproximadamente 2 ml/5 kg de peso corporal al día, divididos en 2 dosis iguales en la mañana y en la noche

La base recomendada para dosis en niños es 6 mg de TMP más 30 mg de SMZ por kg de peso corporal al día.

Disfunción renal
En el siguiente cuadro se indica el régimen recomendado para pacientes con disfunción renal.

Cuadro 5. Régimen recomendado para pacientes con disfunción renal

Aclaramiento de Creatinina	Pauta posológica recomendada
>30 mL/min	Dosis estándar
15-30 mL/min	La mitad de la dosis estándar
<15 mL/min	No se debe usar Bactrim (ver la sección 2.3 Contraindicaciones)

Pacientes en tratamiento con diálisis
Los pacientes en tratamiento de hemodiálisis deben recibir inicialmente una dosis de carga normal de TMP-SMZ, seguida de una mitad adicional de la dosis después de cada sesión de hemodiálisis [186][195][196].

La diálisis peritoneal provoca un aclaramiento mínimo del TMP y SMZ administrados [184][185]. No se recomienda usar TMP-SMZ en pacientes que están recibiendo diálisis peritoneal [195].

2.3 CONTRAINDICACIONES

- Bactrim está contraindicado en pacientes con daño parenquimatoso marcado en el hígado.
- Bactrim está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, caracterizada por aclaramiento de creatinina <15 ml/min (ver la sección 2.2.1 Instrucciones de dosis especiales).
- No se debe administrar Bactrim en pacientes con historia de hipersensibilidad a sus ingredientes activos o excipientes.
- No se les debe dar Bactrim a bebés las primeras 6 semanas de vida.
- No se deberá administrar Bactrim en combinación con dofetilida [126, 127, 129]. (Ver la sección 2.4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

2.4.1 General

Para minimizar el riesgo de que haya reacciones no deseadas, la duración del tratamiento con Bactrim debe ser lo más corta posible, en particular en pacientes de la tercera edad.

Reacciones adversas graves
Aunque son raros, se han reportado resultados fatales relacionados con reacciones adversas tales como discrasias sanguíneas, reacciones cutáneas adversas graves (SCAR, por sus siglas en inglés, por ejemplo, eritema exudativo multiforme mayor (síndrome de Stevens-Johnson), necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS, por sus siglas en inglés) [134], y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) [240]); y hepatitis fulminante [60, 61].

Hipersensibilidad y reacciones alérgicas
Se debe suspender el tratamiento de inmediato apenas aparezcan erupciones cutáneas o cualquier otra reacción adversa grave.

Se debe administrar Bactrim con precaución en pacientes con historia de alergia grave y asma bronquial [198, 199, 200].

Los infiltrados pulmonares reportados en casos de alveolitis eosinofílica o alérgica se pueden manifestar con síntomas como tos o dificultad para respirar. Si aparecen o empeoran inesperadamente esos síntomas, se debe volver a evaluar al paciente y se debe considerar suspenderle la terapia con Bactrim.

Efectos renales
Es posible que las sulfonamidas, incluido el Bactrim, provoquen una mayor diuresis, particularmente en pacientes con edema de origen cardíaco.

Se justifica el monitoreo estricto del potasio sérico y la función renal en pacientes a los que se les administra Bactrim en altas dosis, tal como se usa en pacientes con neumonía por Pneumocystis jirovecii o en pacientes a los que se les administra la dosis estándar de Bactrim con trastornos subyacentes del metabolismo del potasio o insuficiencia renal o aquellos a los que se les administran medicamentos que causan hiperpotasemia (ver la sección 2.4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Poblaciones especiales
Hay mayor riesgo de que se presenten reacciones adversas graves en pacientes de la tercera edad o cuando hay condiciones complicadas, p. ej., deterioro de la función renal o hepática) o uso concomitante de otros medicamentos (caso en el cual el riesgo puede relacionarse con la dosis y la duración del tratamiento) [60].

En caso de disfunción renal, se debe ajustar la dosis según lo indicado en la sección 2.2.1 Instrucciones de dosis especiales. Se debe monitorear rigurosamente a los pacientes con disfunción renal grave (es decir, con aclaramiento de creatinina 15-30 mL/min) que reciben TMP-SMZ para determinar si presentan síntomas y signos de toxicidad como náuseas, vómitos e hiperpotasemia.

Aparte de en casos excepcionales, no se debe administrar Bactrim en pacientes con trastornos hematológicos graves.

Se han reportado casos de pancitopenia en pacientes que toman la combinación de Trimetoprim y metotrexato (ver la sección 2.4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción) [62].

En pacientes de la tercera edad o con deficiencia de ácido fólico preexistente [62, 100] o falla renal, es posible que se produzcan cambios hematológicos que indican deficiencia de ácido fólico. Se pueden revertir con terapia con ácido folínico [59].

Debido a la posibilidad de hemólisis, no se debe administrar Bactrim en pacientes con deficiencia de G6PD, a menos que sea absolutamente fundamental y entonces solo en dosis mínimas.

Como sucede con todos los medicamentos que contienen sulfonamidas, se recomienda tener cuidado en pacientes con porfiria o disfunción tiroidea [68].

Los pacientes que son "acetiladores lentos" pueden ser más propensos a sufrir reacciones idiosincrásicas a las sulfonamidas [69, 201, 202, 203].

Tratamiento prolongado
Si se administra Bactrim por un período prolongado, se requieren recuentos sanguíneos regulares. Si se observa una disminución importante del recuento de cualquier elemento sanguíneo formado, se debe suspender el uso de Bactrim [62].

Se deben hacer análisis de orina y pruebas de la función renal con frecuencia en pacientes que reciben tratamiento prolongado con Bactrim (particularmente pacientes con falla renal). Durante el tratamiento, se debe asegurar la ingesta de suficiente líquido y la producción de orina para evitar que haya cristaluria [64, 65].

2.4.2 Consumo de drogas y farmacodependencia
No hay información disponible.
2.4.3 Capacidad para manejar y usar máquinas
No hay información disponible.
2.4.4 Análisis de laboratorio
No hay información disponible.

2.4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

La Trimetoprim es un inhibidor del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) y un inhibidor débil de CYP2C8. Sulfametoxazol es un inhibidor débil de CYP2C9 [135, 136, 137, 138].

La exposición sistémica a medicamentos transportados por OCT2 puede aumentar cuando se administran junto con TMP-SMZ, entre los ejemplos se incluyen dofetilida [126], amantadina [94], memantina [139] y Lamivudina [204, 205, 206, 207].

No se deberá administrar TMP-SMZ en combinación con dofetilida (ver la sección 2.3 Contraindicaciones) [126,127,129]. Hay evidencia de que la TMP inhibe la excreción renal de la dofetilida [126]. El uso de 160 mg de Trimetoprim en combinación con 800 mg de sulfametoxazol administrados en conjunto dos veces al día con 500 mg de dofetilida dos veces al día por cuatro días se tradujo en un aumento del 103% del área de dofetilida bajo la curva de concentración-tiempo y un aumento del 93% de la concentración máxima (Cmax). La dofetilida puede causar arritmias ventriculares graves asociadas a la prolongación del intervalo QT, incluso torsades de pointes, que se relacionan directamente con la concentración plasmática por dofetilida [127].

Los pacientes que reciben amantadina o memantina pueden tener un mayor riesgo de sufrir eventos adversos neurológicos como delirio y mioclono [94, 135, 139].

La exposición sistémica a medicamentos metabolizados principalmente por CYP2C8 puede aumentar cuando se administran junto con TMP-SMZ, entre los ejemplos se incluyen Paclitaxel [140, 144], Amiodarona [138, 142], Dapsona [143], Repaglinida [141, 145, 146, 147], Rosiglitazona [144, 148] y Pioglitazona [149].

El Paclitaxel y la Amiodarona tienen un estrecho margen terapéutico y, por lo tanto, no se recomienda su administración en simultáneo con TMP-SMZ.

Tanto la Dapsona como TMP-SMZ pueden causar metahemoglobinemia y, por ende, existe un potencial para generar interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Se debe monitorear a los pacientes que reciben Dapsona y TMP-SMZ para determinar si tienen metahemoglobinemia. Se deben considerar terapias alternativas, de ser posible.

Se debe monitorear con frecuencia a los pacientes que reciben Repaglinida, Rosiglitazona o Pioglitazona para determinar si tienen hipoglicemia [141, 144, 146, 151].

La exposición sistémica a medicamentos metabolizados principalmente por CYP2C9 puede aumentar cuando se administran junto con TMP-SMZ, entre los ejemplos se incluyen cumarina (Warfarina [152], Acenocumarol [153], Fenprocumón [154]), Fenitoína [155, 156] y derivados de las Sulfonilureas (Glibenclamida [157], Gliclazida [158], Glipizida [93], Clorpropamida [92] y Tolbutamida [159]).

Se debe monitorear la coagulación en pacientes que reciben cumarina [157, 160, 161, 162].

Se ha observado un incremento del 39% de la semivida y una disminución del 27% del aclaramiento de la fenitoína luego de administrar dosis estándar de TMP-SMZ. Se debe monitorear a los pacientes que reciben fenitoína para determinar si presentan signos de toxicidad por fenitoína [155, 156].

Se debe monitorear con frecuencia a los pacientes que reciben derivados de las sulfonilureas (que incluyen Glibenclamida, Gliclazida, Glipizida, Clorpropamida y Tolbutamida) para determinar si tienen hipoglicemia. [157, 158, 159].

Puede producirse un aumento de los niveles de digoxina en sangre con terapia concomitante de TMP-SMZ, especialmente en pacientes de la tercera edad. Se deben monitorear los niveles de digoxina en suero [88].

Interacciones farmacodinámicas e interacciones de mecanismos no definidos

La tasa de incidencia y la gravedad de las reacciones adversas mielotóxicas y nefrotóxicas pueden aumentar cuando se administra TMP-SMZ junto con otros medicamentos que se sabe que son mielosupresores o están asociados a la disfunción renal, tales como análogos de nucleósidos, Tacrolimus, Azatioprina o Mercaptopurina. Se debe monitorear a los pacientes que reciben TMP-SMZ junto con otros medicamentos para determinar si hay toxicidad hematológica o renal [171, 172, 173, 174, 175, 176].

Se debe evitar la administración conjunta con clozapina, medicamento que se sabe que tiene un potencial importante para causar agranulocitosis [163].

Se ha observado una mayor incidencia de trombocitopenia en pacientes de la tercera edad que reciben al mismo tiempo determinados diuréticos, principalmente tiazidas. Se debe monitorear con frecuencia a los pacientes que reciben diuréticos [208].

Las sulfonamidas, incluido el sulfametoxazol, pueden competir con la unión a proteínas y, además, con el transporte renal del metotrexato, aumentando así la fracción libre de metotrexato y la exposición sistémica al metotrexato. Se han reportado casos de pancitopenia en pacientes que toman la combinación de Trimetoprim y metotrexato (ver la sección 2.4 Advertencias y precauciones) [62]. La Trimetoprim tiene poca afinidad por dihidrofolato reductasa humana, pero puede aumentar la toxicidad del metotrexato, especialmente en presencia de factores de riesgo como la edad, hipoalbuminemia, deterioro de la función renal y disminución de la reserva de la médula ósea y en pacientes que reciben altas dosis de metotrexato. Se debe tratar a los pacientes en riesgo con ácido fólico o folinato cálcico para contrarrestar los efectos del metotrexato en la hematopoyesis [91].

Informes ocasionales sugieren que los pacientes que reciben pirimetamina para la profilaxis de malaria en dosis de más de 25 mg a la semana pueden desarrollar anemia megaloblástica, si se prescribe al mismo tiempo TMP-SMZ [60].

Por los efectos ahorradores de potasio de TMP-SMZ [168, 169], se debe tener cuidado cuando se administre TMP-SMZ junto con otros agentes que aumentan el potasio sérico como los inhibidores de la convertidora de la angiotensina y bloqueadores de los receptores de la angiotensina [170, 209], diuréticos ahorradores de potasio [210] y prednisolona [211].

Se ha observado el deterioro reversible de la función renal en pacientes tratados con TMP-SMZ y ciclosporina después de un trasplante de riñón [164, 165, 166].

Influencia en los métodos diagnósticos
TMP-SMZ, específicamente el componente TMP, puede interferir con un ensayo de metotrexato en suero usando la técnica de unión a la proteína cuando se usa dihidrofolato reductasa bacteriana como proteína de unión. Sin embargo, no ocurre la interferencia si se mide el metotrexato con radioinmunoensayo.

La presencia de TMP y SMZ también puede interferir con el ensayo de reacción con picrato alcalina Jaffé para creatinina, haciendo que los valores en rango normal aumenten aproximadamente un 10%.

2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES

2.5.1 Embarazo
Se ha demostrado sistemáticamente el riesgo de malformación congénita con terapia con cotrimoxazol en mujeres en los primeros meses de embarazo [212, 213, 214, 215, 216, 217, 237]. Dos grandes estudios observacionales sugieren que las mujeres tratadas con TMP solo y en combinación con SMZ en el primer trimestre corren un mayor riesgo (de 2 a 3,5 veces más) de tener abortos espontáneos, en comparación con cero exposición a antibióticos o exposición a penicilinas. [238, 239].

En estudios con animales se demostró que las dosis muy altas de cotrimaxazol causan malformaciones fetales típicas del antagonismo del ácido fólico (ver la sección 3.3.4 Teratogenicidad).

Como la TMP y el SMZ atraviesan la barrera placentaria y, por lo tanto, pueden interferir con el metabolismo del ácido fólico, solo se debe usar Bactrim durante el embarazo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto. Se recomienda que las mujeres embarazadas o las mujeres que buscan quedar embarazadas tomen 5 mg de ácido fólico al día mientras reciben tratamiento de Bactrim [70]. En la última etapa del embarazo, se debe evitar el uso de Bactrim en la medida de lo posible por el riesgo de kernícterus en el neonato (ver la sección 3.2.2 Distribución).

2.5.2 Madres lactantes

La TMP y el SMZ pasan a la lecha materna [17]. Aunque es poca la cantidad de Bactrim que ingiere el lactante, se deben sopesar los posibles riesgos para el bebé (kernícterus, hipersensibilidad) [59] respecto del beneficio terapéutico esperado para la madre (ver la sección 3.2.2 Distribución).

2.6 EFECTOS NO DESEADOS

2.6.1 Posmarketing

En las dosis recomendadas, normalmente se tolera bien el Bactrim. Los efectos secundarios más comunes son erupciones cutáneas y alteraciones gastrointestinales.

Se usan las siguientes categorías estándar de frecuencia:

Muy común ≥ 1/10; común ≥ 1/100 y < 1/10; poco común ≥1/1.000 y < 1/100; raro ≥ 1/10.000 y < 1/1.000 y muy raro < 1/10.000. Se desconoce (se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Efectos adversos reportados en la población general de pacientes tratados con TMP-SMZ

Clasificación por órganos y sistemas	Común	Poco Común	Raro	Muy Raro	Desconocido
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático			Leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia (megaloblástica, hemolítica/ autoinmune, aplástica) [101, 106, 109,114, 157, 219, 229]	Metahemoglobinemia, agranulocitosis, pancitopenia [101, 106, 109, 114, 157, 229]	

Trastornos cardíacos				Miocarditis alérgica [114, 220, 221].	
Trastornos congénitos y embarazo, puerperio y afecciones perinatales					Aborto espontáneo [237, 238, 239].
Trastornos del oído y laberinto				Tinnitus, vértigo [121]	
Trastornos oculares				Uveítis [72, 81, 82, 114]	Vasculitis retinal [218]
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos [101, 114, 219]	Diarrea [101, 114, 219], colitis pseudomembranosa [219]	Glositis, estomatitis [101]		Pancreatitis aguda
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración			Dolor venoso y flebitis [219]		
Trastornos hepatobiliares	Transaminasas elevadas [101, 109, 114, 219]	Bilirrubina elevada, hepatitis [101, 109, 114, 219]	Colestasis [101, 109, 114, 219]	Necrosis hepática [101, 109, 114]	Síndrome de los conductillos biliares evanescentes
Trastornos del sistema inmunitario				Hipersensibilidad/ reacciones alérgicas (fiebre, angioedema, reacciones anafilactoides, enfermedad del suero) [71, 220 221]	
Infecciones e infestaciones		Infecciones fúngicas, p. ej., candidiasis [72, 75, 219]			
Investigaciones					Hiperpotasemia [113], hiponatremia [101].
Trastornos metabólicos y nutricionales			Hipoglicemia [114, 115, 219]		
Trastornos de los tejidos musculoesquelético y conectivos				Rabdomiólisis [72, 222, 223, 224, 225]	Artralgia, mialgia

Trastornos del sistema nervioso		Convulsiones [119, 120, 219]	Neuropatía (incluye neuritis periférica y parestesia) [114, 219]	Ataxia [119, 120, 221], meningitis aséptica/ síntomas similares a los de la meningitis [118, 220]	Vasculitis cerebral [218]
Trastornos psiquiátricos			Alucinaciones [116]		
Trastornos renales y urinarios	Nitrógeno ureico en sangre elevado, creatinina sérica elevada [101, 114, 219, 220]	Deterioro de la función renal [101, 113, 114, 219]	Cristaluria [105, 114, 219, 220]	Nefritis intersticial [101, 113, 114], mayor diuresis [226]	Urolitiasis, *[241]
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				Infiltrados pulmonares [114]	Vasculitis pulmonar [218]
Trastornos cutáneos y de los tejidos subcutáneos	Erupción fija medicamentosa, dermatitis exfoliativa, sarpullido, erupción maculopapular, eritema, prurito [101, 105, 114, 227, 228, 229, 230]	Urticaria [101, 105, 114]		Eritema multiforme, fotosensibilidad, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos [109, 114,134], pustulosis exantemática generalizada aguda [240]	
Trastornos vasculares				Púrpura [122], púrpura de Henoch Schönlein [101, 109, 114]	Vasculitis, vasculitis necrosante, granulomatosis con poliangitis [218] poliarteritis nodosa

* Ver Descripción de eventos adversos seleccionados

Descripción de eventos adversos seleccionados

La mayoría de los cambios hematológicos observados han sido leves, asintomáticos y reversibles tras eliminar la terapia.

Como sucede con cualquier otro medicamento, es posible que haya reacciones alérgicas en pacientes con hipersensibilidad a los ingredientes del fármaco. Las reacciones cutáneas más comunes observadas con Bactrim han sido, en general, leves y se revierten rápidamente después de eliminar el medicamento.

Los infiltrados pulmonares reportados en casos de alveolitis eosinofílica o alérgica se pueden manifestar con síntomas como tos o dificultad para respirar (ver la sección 2.4 Advertencias y precauciones).

La TMP en altas dosis, tal como se usa en pacientes con neumonía por Pneumocystis jirovecii, provoca un aumento progresivo pero reversible de las concentraciones del potasio sérico en un número importante de pacientes. Incluso en las dosis recomendadas, la TMP puede causar hiperpotasemia si se usa en pacientes con trastornos subyacentes del metabolismo del potasio o insuficiencia renal o que toman medicamentos que causan hiperpotasemia [113] (ver la sección 2.4 Advertencias y precauciones).

Se han reportado casos de hipoglicemia en pacientes no diabéticos tratados con TMP-SMZ, usualmente después de unos días de terapia (ver la sección 2.4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción). Se encuentran particularmente en riesgo los pacientes con deterioro de la función renal, enfermedad hepática o desnutrición o que toman altas dosis de TMP-SMZ.

Varios de los pacientes con pancreatitis aguda tenían enfermedades graves, incluso SIDA.

Se han reportado casos de urolitiasis en pacientes tratados con cotrimoxazol. Se han descrito cálculos renales formados por agregación de cristales de N-acetil-sulfametoxazol (al 100% o parcial). Se define una asociación causal específicamente para la urolitiasis compuesta a partir de los metabolitos del Bactrim (al 100% o parcial), cuando hay factores de riesgo específicos del paciente.

Seguridad de TMP-SMZ en pacientes con VIH

La población de pacientes con VIH es parecida a la población de pacientes generales en términos del espectro de eventos adversos que pueden ocurrir. Sin embargo, pueden producirse algunos eventos adversos con mayor frecuencia y una diferencia en el cuadro clínico.

Esas diferencias se refieren a las siguientes clasificaciones por órganos y sistemas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Poco común
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia [102, 231]	
Trastornos gastrointestinales	Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea [102, 130, 231].	
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fiebre (normalmente con erupción maculopapular) [101, 102, 105, 110, 231].	
Trastornos hepatobiliares	Transaminasas elevadas [169, 231]	
Investigaciones	Hiperpotasemia [113, 231]	Hiponatremia [101, 231]
Trastornos metabólicos y nutricionales		Hipoglicemia [114]
Trastornos cutáneos y de los tejidos subcutáneos	Erupción maculopapular, prurito [101, 102, 105, 110, 231].	

2.7 SOBREDOSIS

Síntomas

Los síntomas de la sobredosis aguda pueden incluir náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, vértigo, mareos, alteraciones mentales y visuales y, en casos graves, los pacientes pueden presentar cristaluria, hematuria y anuria.

En los casos de sobredosis crónica, puede producirse depresión de la médula ósea, que se manifiesta como trombocitopenia o leucopenia, y otras discrasias sanguíneas por deficiencia de ácido fólico.

Tratamiento

Dependiendo de los síntomas, se puede considerar tomar las siguientes medidas de tratamiento: prevención de más absorción [131, 132], fomento de la excreción renal por diuresis forzada (la alcalinización de la orina aumenta la eliminación del SMZ), hemodiálisis (nota: la diálisis peritoneal no es efectiva), monitoreo del recuento sanguíneo y electrolitos. Si se produce una discrasia sanguínea significativa o ictericia, se debe establecer una terapia específica para esas complicaciones. Se puede administrar folinato cálcico, 3-6 mg IM por 5-7 días, para contrarrestar los efectos de la TMP en la hematopoyesis.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

3.1.1 Mecanismo de acción

Bactrim tiene dos ingredientes activos que actúan sinérgicamente por bloqueo secuencial de dos enzimas bacterianas que catalizan las etapas sucesivas de la biosíntesis del ácido fólico en el microorganismo. Normalmente este mecanismo genera actividad bactericida in vitro en

concentraciones en las cuales las sustancias individuales solo son bacteriostáticas. Además, Bactrim suele ser efectivo contra organismos resistentes a uno de los dos componentes.

El efecto antibacteriano del Bactrim in vitro cubre una amplia gama de organismos patógenos gram positivos y gram negativos, aunque la sensibilidad va a depender del área geográfica:

Organismos generalmente sensibles (MIC < 80 mg/l) [1]*

- Cocos: *Branhamella catarrhalis*.
- Bacterias Gram negativas en forma de varilla: *Haemophilus influenzae (ß-lactamasa-positiva, ß-lactamasa-negativa), Haemophilus parainfluenzae*, *E. coli, Citrobacter freundii*, otras especies de *Citrobacter, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca*, otras especies de *Klebsiella, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Hafnia alvei*, *Serratia marcescens, Serratia liquefaciens*, otras especies de *Serratia*, *Proteus mirabilis,Proteus vulgaris, Morganella morganii,* otras especies de *Shigella, Yersinia enterocolitica*, otras especies de *Yersinia, Vibrio cholerae*.
- Bacterias Gram negativas varias en forma de varilla: *Edwardsiella tarda, Alcaligenes faecalis, Pseudomonas cepacia, Burkholderia* (Pseudomonas) *pseudomallei.*

Con base en la experiencia clínica, también se tienen que considerar los siguientes organismos como sensibles: *Brucella, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, Pneumocystis jirovecii, Cyclospora cayetanensis.*

Organismos parcialmente sensibles (MIC = 80-160 mg/l) [1]*

- Cocos: *Staphylococcus aureus (*sensible a la Meticilina y resistente a la Meticilina), especies de Staphylococcus (coagulasa negativo), Streptococcus pneumoniae (sensible a la penicilina y resistente a la penicilina).
- Bacterias Gram negativas en forma de varilla: *Haemophilus ducreyi*, *Providencia rettgeri,* otras especies de *Providencia, Salmonella typhi, Salmonella enteritidis, Stenotrophomonas maltophilia* (anteriormente *Xanthomonas maltophilia*).
- Bacterias Gram negativas varias en forma de varilla: *Acinetobacter lwoffi, Acinetobacter anitratus* (principalmente *A. baumanii*), *Aeromonas hydrophila*.

Organismos resistentes (MIC > 160 mg/l) [1]*

- Especies de *Mycoplasma, Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallidum.*

* Equivalentes de SMZ

Se debe conocer la prevalencia local de resistencia al Bactrim entre las bacterias pertinentes a la infección tratada cuando se prescribe Bactrim empíricamente.

Para descartar la resistencia, especialmente en infecciones que probablemente sean causadas por un patógeno parcialmente sensible, se le deben hacer pruebas de sensibilidad al aislado.

Se puede determinar la sensibilidad al Bactrim usando métodos estandarizados como las pruebas de disco o dilución que recomienda el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés). Se incluyen en el siguiente cuadro los criterios de sensibilidad recomendados por el CLSI.

Cuadro 6. Criterios de sensibilidad recomendados por el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI) [232]

		Prueba de disco *, diámetro de la zona de inhibición (mm)	**Prueba de dilución **, MIC (mcg/ml)**	
			TMP	SMZ
Enterobacteriaceae	Susceptible	≥16	≤ 2	≤38
	Intermedio	11 - 15	-	-
	Resistente	≤10	≥4	≥76
Especies de *Acinetobacter*	Susceptible	≥16	≤2	≤38
	Intermedio	11 - 15	-	-
	Resistente	≤10	≥4	≥76
Burkholderia cepacia	Susceptible	≥16	≤2	≤38
	Intermedio	11 - 15	-	-
	Resistente	≤10	≥4	≥76
Stenotrophomonas maltophilia	Susceptible	≥16	≤2	≤38
	Intermedio	11 - 15	-	-
	Resistente	≤10	≥4	≥76
Otras especies que no son *Enterobacteriaceae****	Susceptible	-	≤2	≤38
	Intermedio	-	-	-
	Resistente	-	≥4	≥76
Especies de *Staphylococcus*	Susceptible	≥16	≤2	≤38
	Intermedio	11 - 15	-	-
	Resistente	≤10	≥4	≥76
Especies de *Enterococcus*	Susceptible	≥16	≥ 0,5	≥ 9,5
	Intermedio	11 - 15	1-2	19-38
	Resistente	≤10	≥4	≥76

Streptococcus pneumoniae	Susceptible	≥ 19	≤ 0,5	≤ 9,5
	Intermedio	16 - 18	1-2	19-38
	Resistente	≤15	≥4	≥76
Haemophilus influenzae y *Haemophilus parainfluenzae*	Susceptible	≥16	≤ 0,5	≤ 9,5
	Intermedio	11 - 15	1-2	19-38
	Resistente	≤10	≥4	≥76
Neisseria meningitidis	Susceptible	≥ 30	≤ 0,12	≤ 2,4
	Intermedio	26 - 29	0,25	4,75
	Resistente	≤ 25	≥ 0,5	≥ 9,5

* Disco: 1,25 mcg de TMP y 23,75 mcg de SMZ
** TMP y SMZ en una relación de 1 a 19
***Otras especies que no son Enterobacteriaceae incluyen otras especies de Pseudomonas y otros bacilos gram negativos, no fermentadores de la glucosa y no fastidiosos, pero excluyen *Pseudomonas aeruginosa*, otras especies de *Acinetobacter, Burkholderia cepacia* y *Stenotrophomonas maltophila.*

3.1.2 ESTUDIOS CLÍNICOS / DE EFICACIA
3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

3.2.1 Absorción
La TMP y el SMZ se absorben rápida y completamente desde la parte superior del tracto gastrointestinal después de su administración por vía oral [2, 3]. Después de una sola dosis de 160 mg de TMP y 800 mg de SMZ, se alcanzan concentraciones máximas plasmáticas de 1,5-3 mcg/mL para la TMP y 40-80 mcg/ml para el SMZ después de 1-4 horas [4, 5]. Después de la administración repetida de la dosis mencionada anteriormente en intervalos de 12 horas, las concentraciones máximas plasmáticas en estado estacionario, que se alcanzan en 2-3 días, oscilan entre 1,3 y 2,8 mcg/mL para la TMP y entre 32 y 63 mcg/ml para el SMZ [6, 7, 8].

Biodisponibilidad
Se completa la absorción de la TMP y el SMZ según refleja la biodisponibilidad oral absoluta que llega al 100% para ambos grupos de fármacos [177, 178, 179].

3.2.2 Distribución
El volumen de distribución es de aproximadamente 1.6 L/kg para la TMP y de aproximadamente 0,2 L/kg para el SMZ, mientras que la unión a proteínas plasmáticas alcanza el 37% para la TMP y 62% para el SMZ [178].

Se ha reportado la penetración superior de la TMP, en comparación con el SMZ, en tejido prostático no inflamado, fluido seminal, fluido vaginal, saliva, tejidos pulmonares normales e

inflamados y líquido biliar, mientras que la penetración en el líquido cefalorraquídeo y humor acuoso es similar para ambos componentes [10].

Grandes cantidades de TMP y cantidades más pequeñas de SMZ pasan del torrente sanguíneo al líquido intersticial y otros fluidos corporales extravasculares [13]. Las concentraciones de TMP y SMZ son mayores que las concentraciones inhibitorias mínimas para la mayoría de los organismos susceptibles [2, 14].

En humanos, se detecta TMP y SMZ en los tejidos fetales (placenta, hígado, pulmón), sangre del cordón umbilical y líquido amniótico, lo que indica que hay transferencia placentaria de ambos fármacos [15, 16]. En general, las concentraciones de TMP son similar a las concentraciones maternas, mientras que las concentraciones de SMZ son inferiores (ver la sección 2.5.1 Embarazo) [15].

Ambos agentes se excretan en la leche materna [17]. Las concentraciones en la leche materna son similares (TMP) o inferiores (SMZ) a las del plasma materno (ver la sección 2.5.3 Madres lactantes) [17].

3.2.3 Metabolismo

Se metaboliza alrededor del 30% de una dosis de TMP [178]. Con base en los resultados de un estudio in vitro con microsomas de hígado de origen humano, no se puede descartar el involucramiento de CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C9 en el metabolismo oxidativo de TMP [233]. Los principales metabolitos de la TMP son 1-óxido y 3-óxido y los derivados de 3-hidroxilo y 4-hidroxilo; algunos metabolitos son microbiológicamente activos [18].

Se metaboliza en el hígado alrededor del 80% de una dosis de SMZ, predominantemente al N4 acetil-derivado (40% de la dosis) [180] y en menor medida por la conjugación de glucurónido [6, 19,]. El SMZ también pasa por el metabolismo oxidativo. CYP2C9 cataliza el primer paso de la ruta oxidativa, que lleva a la formación del derivado de la hidroxilamina [180, 181].

3.2.4 Eliminación

Las semividas de eliminación de los dos componentes son muy similares (una media de 10 horas para la TMP y de 11 horas para el SMZ) [10, 14, 21].

Los riñones eliminan prácticamente en su totalidad ambas sustancias y sus metabolitos por filtración glomerular y secreción tubular, lo que genera concentraciones de orina de ambas sustancias considerablemente mayores que la concentración en la sangre [12, 22]. Alrededor de dos tercios de la dosis de TMP [178] y un quinto de la dosis de SMZ se excretan iguales por la orina [178, 24, 25, 234]. El aclaramiento plasmático de la TMP es igual a 1,9 mL/min/kg. El aclaramiento plasmático del SMZ es igual a 0,32 mL/min/kg [178, 179]. Se elimina una pequeña fracción de cada sustancia por las heces [23].

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

Personas de la tercera edad

Con base en la importancia del aclaramiento renal en el proceso de eliminación de la TMP y teniendo en cuenta que el aclaramiento de creatinina se reduce fisiológicamente con la edad, se puede esperar que disminuya el aclaramiento renal y el aclaramiento corporal total de la TMP con la edad [235]. La farmacocinética del SMZ debe verse menos afectada por la

edad, ya que el aclaramiento renal del SMZ solo corresponde al 20% del aclaramiento total del SMZ [5, 24, 236].

Niños
Los resultados de los distintos estudios farmacocinéticos clínicos hechos en población pediátrica con función renal normal confirman que la farmacocinética de los dos componentes de Bactrim, TMP y SMZ, dependen de la edad en esta población. Aunque la eliminación de TMP-SMZ se reduce en los neonatos en los dos primeros meses de vida, posteriormente tanto la TMP como el SMZ muestran una mayor eliminación con un aclaramiento corporal superior y una menor semivida de eliminación. Las diferencias son más prominentes en los infantes más pequeños (de

> 1,7 meses a 24 meses) y disminuyen a medida que van creciendo, en comparación con los niños pequeños (de 1 a 3, 6 años), niños (7,5 años y < 10 años) y adultos (ver las secciones 2.5.4 Uso en poblaciones especiales / uso pediátrico y 2.2.1 Instrucciones de dosis especiales / niños).

Disfunción renal
En pacientes con deterioro grave de la función renal (aclaramiento de creatinina 15-30 mL/min), aumentan las semividas de eliminación de ambos componentes, por lo que se requiere ajustar el régimen de dosificación [25, 26]. La diálisis peritoneal ambulatoria intermitente o continua no contribuye de manera significativa con la eliminación de TMP-SMZ. [184, 185]. Se eliminan la TMP y el SMZ a un nivel importante durante la hemodiálisis y la hemofiltración [186, 187, 188]. Se sugirió aumentar un 50% la dosis de TMP-SMZ después de cada sesión de hemodiálisis. En niños con insuficiencia renal (CLcr < 30 mL/min), se reduce el aclaramiento de la TMP y se prolonga su semivida de eliminación. La dosis de TMP-SMZ en pacientes pediátricos con disfunción renal debe basarse en la función renal [189] (ver las secciones 2.5.6 Uso en poblaciones especiales / disfunción renal y 2.2.1 Instrucciones de dosis especiales / disfunción renal).

Disfunción hepática
La farmacocinética de la TMP y del SMZ en pacientes con disfunción hepática moderada o grave no se diferencia significativamente de la que se observa en sujetos sanos [190].

Pacientes con fibrosis quística
El aclaramiento renal de la TMP y el aclaramiento metabólico del SMZ aumentan en pacientes con fibrosis quística [191, 192]. Por consiguiente, el aclaramiento plasmático total aumenta y la semivida de eliminación disminuye para ambos fármacos.

3.1 Teratogenicidad
En experimentos con animales, las dosis muy altas de cotrimoxazol causaron malformaciones congénitas típicas del antagonismo del ácido fólico.

4. DATOS FARMACÉUTICOS
4.1 ALMACENAMIENTO

Estabilidad
No se debe usar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el empaque.

5. REFERENCIAS

1.Drees N. Issue work-up: Re-assessment of Properties and Effects.Hoffmann-La Roche, Basel, April 30, 1999 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 1, tablets/syrup previous N° 1).

2. Drusano GL. The Pharmacokinetics of trimethoprim-sulfamethoxazole in: Drusano GL, Friesen A et al., eds., BACTRIM today, 12-27, 148-173, W. Zuckschwerdt, Munich/GER.,1989 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 3, tablets/syrup previous N° 2).

3. Kaplan SA et al. Pharmacokinetic profile of trimethoprim in dog and man. J Pharm Sci 59, 358-363, 1970 (CDS Vs 1.2 tablets/syrup previous N° 3).

4. Kaplan SA et al. Session II. Metabolism and Pharmacokinetics Pharmacokinetic profile of trimethoprim-sulfamethoxazole in man J Infect Dis 128, Suppl., S547-S555, 1973 (CDS Vs 1.2 tablets/syrup previous N° 4).
5. Varoquaux O et al. Pharmacokinetics of the trimethoprim-sulfamethoxazole combination in the elderly. Br J Clin Pharmacol 20, No. 6, 575-581, 1985 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 13, tablets/syrup previous N° 5).

6.Kremers P, Duvivier J, Heusghem C. Pharmacokinetic studies of co-trimoxazole in man after single and repeated doses. J Clin Pharmacol 14, 112-117, 1974. (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 15, tablets/syrup previous N° 6).

7.Nolte H, Büttner H. Pharmacokinetics of trimethoprim and its combination with sulfamethoxazole in man after single and chronic oral administration Chemother 18, 274-284, 1973 (CDS Vs 1.2 tablets/syrup previous N° 7).

8. Nolte H, Büttner H. Investigations on plasma levels of sulfamethoxazole in man after single and chronic oral administration alone and in combination with trimethoprim Chemother 20, 321-330, 1974 (CDS Vs 1.2 tablets/syrup previous N° 8).

9. Chow MSS, Ronfeld RA. Pharmacokinetic data and drug monitoring: I. Antibiotics and antiarrhythmics J Clin Pharmacol 15, 405-418, 1975 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 2 , tablets/syrup previous N° 9).

10. Patel RB, Welling PG. Clinical pharmacokinetics of co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole) Clin Pharmacokinet 5, 405-423, 1980 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 4, tablets/syrup previous N° 10).

11. Korn A et al. Pharmacokinetics of the combination of trimethoprim with sulfamethoxazole in: Hejzlar M, Semonsky M, Masak S /Ed/, Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy 1, Part 1, 21-24, Proc. 7th Int. Congr. Chemotherapy, Urban + Schwarzenberg, Munich/GER., 1972 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 5, tablets/syrup previous N° 11).

12. Männistö PT et al. Comparison of pharmacokinetics of sulphadiazine and sulfamethoxazole after intravenous infusion J Antimicrob Chemother 9, No. 6, 461- 470, 1982 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 6, tablets/syrup previous N° 12).

13. Hansen IB. The combination trimethoprim-sulfamethoxazole Antibiotics Chemother 25, 217-232, 1978 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 8, tablets/syrup previous N° 13).

14. Watson ID et al. Comparative pharmacokinetics of co-trifamole and co-trimoxazole to "steady state" in normal subjects Br J Clin Pharmacol 14, No. 3, 437-443, 1982 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 9, tablets/syrup previous N° 14).

15. Reid DWJ, Caillé G, Kaufmann NR. Maternal and transplacental kinetics of trimethoprim and sulfamethoxazole, separately and in combination
Can Med Assoc J 112, No. 13, 67S-72S, 1975 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 10, tablets/syrup previous N° 15).

16. Ylikorkala O et al. Trimethoprim-sulfonamide combination administered orally and intravaginally in the first trimester of pregnancy: its absorption into serum and transfer to amniotic fluid. Acta Obstet Gynecol Scand 52, No. 3, 229-234, 1973 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 11, tablets/syrup previous N° 16).

17. Miller RD, Salter AJ. The passage of trimethoprim/sulfamethoxazole into breast milk and its significance in: Daikos GK /Ed/, Progress in Chemotherapy, Proc. 8th Intern. Congr. Chemother., Athens/GR, September 1973, Antibacterial Chemotherapy 1, 687-691, Hell. Soc. Chemother., Athens/GR, 1974 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 12, tablets/syrup previous N° 17).

18. Sigel CW, Grace ME, Nichol CA Metabolism of trimethoprim in man and measurement of a new metabolite: A new fluorescence assay J Infect Dis 128, Suppl., S580-S583, 1973 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 14, tablets/syrup previous N° 18).

19. Kuhne Von J et al. Pharmakokinetic der Kombination Sulfamoxol/Trimethoprim (CN 3123) bei Tier und Mensch Arzneimittelforschung (Drug Res) 26, No. 4a, 651- 657, 1976 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 16, tablets/syrup previous N° 19).

20. Rieder J. Quantitative determination of the bacteriostatically active fraction of sulfonamides and the sum of their inactive metabolites in the body fluids. Chemotherapy 17, No. 1, 1-21, 1972 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 17, tablets/syrup previous N° 20).

21. Dudley MN et al. Pharmacokinetics of trimethoprim and sulfamethoxazole in serum and cerebrospinal fluid of adult patients with normal meninges. Antimicrob Agents Chemother 26, No. 6, 811-814, 1984 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 18, tablets/syrup previous N° 21).

22. Grose WE, Bodey GP, Loo TL. Clinical pharmacology of intravenously administered trimethoprim-sulfamethoxazole. Antimicrob Agents Chemother 15, No. 3, 447-451, 1979 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 20, tablets/syrup previous N° 22).

23. Schwartz DE, Ziegler WH. Assay and pharmacokinetics of trimethoprim in man and animals. Postgrad Med J 45, Suppl., 32-37, 1969 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 21, tablets/syrup previous N° 23).

24. Naber K, Vergin H, Weigand W. Pharmacokinetics of co-trimoxazole and co- tetroxazine in geriatric patients. Infection 9, No. 5, 239-243, 1981 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 19, tablets/syrup previous N° 24).

25. Craig WA, Kunin CM. Trimethoprim-sulfamethoxazole: Pharmacodynamic effects of urinary pH and impaired renal function. Studies in humans. Ann Intern Med 78, 491-497, 1973 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 22, tablets/syrup previous N° 25).

26. Welling PG et al. Pharmacokinetics of trimethoprim and sulfamethoxazole in normal subjects and in patients with renal failure J Infect Dis 128, Suppl., S556-S566, 1973 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 23, tablets/syrup previous N° 26).

27. Messens Y, Oger A et al. Double-blind study of the sulfamethoxazole-trimethoprim association in the treatment of pulmonary infections Acta Clin Belg 28, 92-99, 1973 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 24, tablets/syrup previous N° 27).

28. Moretti M, Marchioni CF, Bisetti A. Efficacy and tolerability of brodimoprim in respiratory tract infections J Chemother 5, 517-520, 1993 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 25, tablets/syrup previous N° 28).

29. Pandy GJ. Trimethoprim/sulfamethoxazole and doxycycline in acute exacerbations of chronic bronchitis in general practice: A comparative study. Med J Aust 1, 264- 266, 1979 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 26, tablets/syrup previous N° 29).

30. Anonymous. CDC releases recommendations for prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia. Am Fam Physician 46, 284-286, 1992 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 27, tablets/syrup previous N° 30).

31. Jankiewicz AM. Decision analysis: Treatment of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS. Pharmacotherapy 12, No. 2, 154-157, 1992 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 28, tablets/syrup previous N° 31).

32. Greenberg RN, Reilly PM, Luppen KL et al. Randomized study of single-dose, three- day, and seven-day treatment of cystitis in women. J Infect Dis 153, 277-282, 1986 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 29, tablets/syrup previous N° 32).

33. Hooton TM, Running K, Stamm WE. Single-dose therapy for cystitis in women A comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole, amoxicillin and cyclacillin JAMA 253, 387-390, 1985
(CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 30, tablets/syrup previous N° 33).

34. Meares EM, Jr. Prostatitis: Review of pharmacokinetics and therapy. Rev Infect Dis 4, 475-483, 1982 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 31, tablets/syrup previous N° 34).

35. Rylander M, Norrby SR, Svärd R. Norfloxacin versus co-trimoxazole for treatment of urinary tract infections in adults: microbiological results of a coordinated multicentre study. Scand J Infect Dis 19, 551-557, 1987 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 32, tablets/syrup previous N° 35).

36. Willcox RR. How suitable are available pharmaceuticals for the treatment of sexually transmitted diseases? 1: Conditions presenting as genital discharges Br J Ven Dis 53, 314-323, 1977 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 33, tablets/syrup previous N° 36).

37. Fast MV, Nsanze H et al. Treatment of chancroid: A comparison of sulfamethoxazole and trimethoprim-sulfamethoxazole. Br J Ven Dis 59, 320-324, 1983 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 34, tablets/syrup previous N° 37).

38. Chan ACH, Forrest CR, Robertson MJ. A fourteen-day treatment of typhoid carriers in Hong Kong with trimethoprim-sulfamethoxazole Med J Aust 1, 386-388, 1973 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 35, tablets/syrup previous N° 38).

39.Hajji M, El Mdaghri N, Benbachir M et al. Prospective randomized comparative trial of pefloxacin versus cotrimoxazole in the treatment of typhoid fever in adults. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 7, 361-363, 1988 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 36, tablets/syrup previous N° 39).
40. Lolekha S, Thanangkul B, Patanachareon S et al. Norfloxacin versus co-trimoxazole in the treatment of acute bacterial diarrhea. A placebo controlled study. Scand J Infect Dis 56 (suppl.), 35-45, 1988 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 38, tablets/syrup previous N° 40).

41. Daikos GK, Papapolyzos N, Marketos N et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole in brucellosis. J Infect Dis 128 (suppl.), S731-S733, 1973 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 39, tablets/syrup previous N° 41).

42. Kontoyannis PA, Papapoulos SE, Mortoglou AA. Co-trimoxazole in chronic brucellosis: A two-year follow-up study Br Med J 2, 480-481, 1975 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 40, tablets/syrup previous N° 42).

43. Höffken G. Skin, soft tissue, bone, and joint infections in:, Drusano GL, Friesen A, (eds.), BACTRIM today, pp. 117-118, W. Zuckerschwerdt, München/GER, 1989 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 41, tablets/syrup previous N° 43).

44. Wallace RJ, Septimus EJ, Williams TW et al. Use of trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of infections due to Nocardia Rev Infect Dis 4, 315-325, 1982 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 42, tablets/syrup previous N° 44).

45. Welsh O, Gonzalez J, Ocampo J. Amikacin alone and in combination with trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of actinomycotic mycetoma. J Am Acad Dermatol 17, 443-448, 1987 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 43, tablets/syrup previous N° 45).

46. Grossman PL, Krähenbühl JL, Remington JS. In vivo and in vitro effects of trimethoprim and sulfamethoxazole on toxoplasma infection in: Siegenthaler W, Lüthy R, (eds.), Current chemotherapy, Proc. of the 10th International Congress of Chemotherapy, Zurich/Switz., 18-23 September 1977, American Society for Microbiology, Washington DC 1, 135-137, 1978 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 44, tablets/syrup previous N° 46).

47. Norrby R et al. Treatment of toxoplasmosis with trimethoprim-sulfamethoxazole Scandinavian Journal of Infectious Diseases 7, 72-75, 1975 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 45, tablets/syrup previous N° 47).

48. Lopes CF. Tratamento da blastomicose sul-americana com associação sulfametoxazol-trimetoprim. Anais Brasileiros de Dermatologia e Sifilografia 51, 207-213, 1976 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 46, tablets/syrup previous N° 48).

49. Grubbs NC et al. Ciprofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole: Treatment of community-aquired urinary tract infections in a prospective, controlled, double-blind comparison. Mayo Clinic Proceedings 67, 1163-1168, 1992 (CDS Vs 1.2 tablets/syrup previous N° 49).

50. Rajan VS, Pang R. Treatment of chancroid with BACTRIM Annals of the Academy of Medicine of Singapore 8, 63-66, 1979 (CDS Vs 1.2 tablets/syrup previous N° 50).

51. Gleckman RA, Czachor JS. Trimethoprim-sulfamethoxazole in: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds), Infectious Diseases, WB Saunders Co., London, 239-244, 1992 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 50, tablets/syrup previous N° 51).

52. Elder NC. Acute urinary tract infection in women What kind of antibiotic therapy is optimal? Postgraduate Medicine 92, No. 6, 159-162, 165-166, 172, 1992 (CDS Vs 1.2 tablets/syrup previous N° 52).

53. Masur H. Prevention and treatment of pneumocystis pneumonia N Engl J Med 327, 1853-1860, 1992 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 51, tablets/syrup previous N° 53).

54. MMWR. Recommendations for prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia for adults and adolescents infected with Human Immunodeficiency Virus. Morbidity and Mortality Weekly Report 41, No. RR-4, 1-11, 1992 (CDS Vs 1.2 tablets/syrup previous N° 54).

55. MMWR. Guidelines for prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia for children infected with Human Immunodeficiency Virus. Morbidity and Mortality Weekly Report; 40, RR-2, 1-13, 1991 (CDS Vs 1.2 tablets/syrup previous N° 55)

56. Smego RA et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for Nocardia infections Archives of Internal Medicine 143, No. 4, 711-718, 1983 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 52, tablets/syrup previous N° 56).

57. Rieder J, Schwartz DE et al. Pharmacokinetics of the antibacterial combination sulfamethoxazole plus trimethoprim in patients with normal or impaired kidney function. Antibiotics and Chemotherapy 18, 148-198, 1974 (CDS Vs 1.2 tablets/syrup previous N° 57).

58. Yoshikawa TT. Antimicrobal therapy for the elderly patient. Journal of the American Geriatric Society 38, No. 12, 1353-1372, 1990 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 54, tablets/syrup previous N° 58).

59. Hoigné R, Malinverni R, Sonntag R. Sulfonamides, other folic acid antagonists and miscellaneous antibacterial drugs Meyler's Side Effects of Drugs, 12th Edition, Chapter 30a, 715-741, 1992 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 55, tablets/syrup previous N° 59).

60. Lawson DH. Adverse effects of co-trimoxazole in: Hitchins GH, (Ed), Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 64, 207-227, Springer, Berlin/GER. 1983 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 56, tablets/syrup previous N° 60).

61. Risk/benefit analysis of BACTRIM with special emphasis of safety. 24 May 1994 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 57, tablets/syrup previous N° 61).

62. Hughes DTD et al. The clinical, haematological and bacteriological effects of long- term treatment with co-trimoxazole. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1, 55- 65, 1975 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 58, tablets/syrup previous N° 62).

63. Drees N, Stirnimann H. Periodic Safety Update Report on co-trimoxazole (BACTRIM®) Period: April, 1, 1998 – March 31, 1999. Research Report B-170964, May 7, 1999 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 59, tablets/syrup previous N° 63).

64. Alfthan OS, Liewendahl K. Investigation of sulphonamide crystalluria in man Scandinavian Journal of Urology and Nephrology 6, 44-46, 1972 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 61, tablets/syrup previous N° 64).

65. Veen MR. Bijwerkingen van trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) (Side effects of trimethoprim-sulfamethoxazole) Nederlands Tijdschrift foor Geneeskunde 117, 1511-1513, 1973 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 62, tablets/syrup previous N° 65).

66. England JM, Coles M. Effect of co-trimoxazole on phenylalanine metabolism in man Lancet 2, 1341-1343, 1972 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 63, tablets/syrup previous N° 66).

67. Andrews TM et al. Effect of co-trimoxazole on the response to phenylalanine loading in man. Clinica Chimica Acta 68, 17-30, 1976 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 64, tablets/syrup previous N° 67).

68. Peterkin GAG, Khan SA. Iatrogenic skin disease. The Practitioner 202, 117-126, 1969 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 65, tablets/syrup previous N° 68).

69. Shear NH et al. Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosynchratic toxicity. Ann Intern Med 105, 179-184, 1986 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 66, tablets/syrup previous N° 69).

70. Wachter I, Weissenbacher ER, Zischler A, Drexler R, Adam D et al. Antimicrobial drugs in pregnancy and adverse effects on the fetus Journal of Obstetrics and Gynaecology, 1986; 6 suppl. 1: S 11-S 24 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 67, tablets/syrup previous N° 70).

71. Weber E et al. Clinical and practitioners' reports on adverse effects of co- trimoxazole. Infection 15, Suppl. 5, S241-247, 1987 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 68, tablets/syrup previous N° 71) (deleted in CDS Vs 2.0).

72. Schäublin M, Martin P. Review on adverse events associated with Bactrim. Period 1 July, 1996 to 30 June, 1997. Research Report No. B-168637 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 69, tablets/syrup previous N° 72) (deleted in CDS Vs 2.0).

73. Gualtieri RJ, et al. Double-blind randomized study of prophylactic trimethoprim / sulfamethoxazole in granulocytopenic patients with hematologic malignancies American Journal of Medicine 74, No. 6, 934-940, 1983 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 70, tablets/syrup previous N° 73) (deleted in CDS Vs 2.0).

74. Wade JC, et al. A comparison of trimethoprin-sulfamethoxazole plus nystatin with gentamicin plus nystatin in the prevention of infectious in acute leukemia
N Engl J Med 304, 1057-1062, 1981 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 71, tablets/syrup previous N° 74) (deleted in CDS Vs 2.0).

75. Iravani A. Comparative, double-blind, prospective, multicenter trial of temafloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole in uncomplicated urinary tract infections in women. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 35, No. 9, 1777-1781, 1991 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 72, tablets/syrup previous N° 75) (deleted in CDS Vs 2.0).

76. Havas L et al. The clinical efficacy and tolerance of co-Trimoxazole (Bactrim; Septrin) An analysis of 37,340 cases. Reprinted from: Clinical Trials Journal 10, 81- 86, 1973 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 73, tablets/syrup previous N° 76) (deleted in CDS Vs 2.0).

77. Tanner AR. Hepatic cholestasis induced by trimethoprim. Br Med J 293, No. 6554, 1072-1073, 1986 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 74 , tablets/syrup previous N° 77) (deleted in CDS Vs 2.0).

78. Altraif I, Lilly L, Wanless IR, et al. Cholestatic liver disease with ductopenia (vanishing bile duct syndrome) after administration of clindamycin and trimethoprim-sulfamethoxazole The American Journal of Gastroenterology 89, 1230-1234, 1994 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 75, tablets/syrup previous N° 78) (deleted in CDS Vs 2.0).

79. Yao F, Behling CA, Saab S, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced vanishing bile duct syndrome The American Journal of Gastroenterology 92, 167-169, 1997 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 76, tablets/syrup previous N° 79) deleted in CDS Vs 2.0).

80. Craven W, Donofrio P. Sensory and autonomic polyneuropathy associated with trimethoprim –sulfamethoxazole Ann Neurol 32, 281-282, 1992 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 77, tablets/syrup previous N° 80) (deleted in CDS Vs 2.0).

81. Tilden ME, et al. Systemic sulfonamides as a cause of bilateral, anterior uveitis Archives of Ophthalmology 109, No. 1, 67-69, 1991 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 78, tablets/syrup previous N° 81) (deleted in CDS Vs 2.0).

82. Kristinsson JK, et al. Bilateral anterior uveitis and retinal haemorrhages after administration of trimethoprim. Acta Ophthalmologica Scandinavica 75, 314-315, 1997 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 79, tablets/syrup previous N° 82) (deleted in CDS Vs 2.0).

83. Carlson J, Wilholm BE. Trimethoprim associated aseptic meningitis Scandinavian Journal of Infectious Diseases 19, No. 6, 687-691, 1987 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 80, tablets/syrup previous N° 83) (deleted in CDS Vs 2.0).

84. Beversdorf D, Mattison HR. Rhabdomyolysis and the acquired immunodeficiency syndrome (letter) Neurology 46 (5), 1498, May 1996 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 81, tablets/syrup previous N° 84)

85. Arnold PA, Guglielmo BJ, Hollander H. Severe hypersensitivity reaction upon rechallenge with trimethoprim -sulfamethoxazole in a patient with AIDS Drug Intell Clin Pharm 22 (1), 43-45, Jan 1988 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 82, tablets/syrup previous N° 85).

86. Noto H, et al. Severe hyponatremia and hyperkalemia induced by trimethoprim-sulfamethoxazole. in patients with pneumocystis carinii pneumonia Internal Medicine 34, No. 2, 96-99, 1995 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 83, tablets/syrup previous N° 86).

87. Rosenblatt DE, et al. Incidence of hyponatremia in elderly patients on hospital admission. Journal of Geriatric Drug Therapy 11, No. 2, 71-84, 1996 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 84, tablets/syrup previous N° 87).

88. Petersen P et al. Digoxin-trimethoprim interaction. Acta Med Scand 217, 423-427, 1985. (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 85, tablets/syrup previous N° 88).

89. Shouval D, Ligumsky M, Ben-Ishay D. Effect of co-trimoxazole on normal creatinine clearance. Lancet 1, No. 8058, 244-245, 1978 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 86, tablets/syrup previous N° 89).

90. Kastrup J et al. The effect of trimethoprim on serum creatinine. Br J Urol 57, 265- 268, 1985 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 87, tablets/syrup previous N° 90).

91. Stewart CL, Evans WE. Drug-Drug Interactions with Antirheumatic Agents: Review of Selected Clinically Important Interactions. Journal of Rheumatology, 1990; 17 suppl. 22: S 16-23 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 88, tablets/syrup previous N° 91).

92. Baciewicz AM, Swafford WB. Hypoglycemia induced by the interaction of chlorpropamide and co-trimoxazole Drug Intell Clin Pharm 18, 309-310, 1984 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 89, tablets/syrup previous N° 92).

93. Johnson JF, Dobmeier ME. Symptomatic hypoglycemia secondary to a glipizide-trimethoprim/sulfamethoxa-zole drug interaction. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy, The Annals of Pharmacotherapy 24, No. 3, 250-251, 1990 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 90, tablets/syrup previous N° 93).

94. Speeg KV, Leighton JA, Maldonado AL. Case report: toxic delirium in a patient taking amantadine and trimethoprim-sulfamethoxazole. Am J Med Sci 298, No. 6, 410-412, 1989 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 91, tablets/syrup previous N° 94).

95. Sattler FR, Remingtom JS. Intravenous sulfamethoxazole and trimethoprim for serious gram-negtive bacilliary infection. Archives of Internal Medicines 143, 1709- 1712, 1983 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 47).

96. Wattel F, Durocher A. Utilisation de la solution injectable de sulfaméthoxazol- trimethoprime dans les infections graves en milieu de reanimation Médicine et malades Infectieuses 11, 701-706, 1981 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 48).

97. Salter AJ. Trimethoprim-sulfamethoxazole in treatment of severe infections Reviews of Infectious Diseases 4, No. 2, 338-350, 1982 (CDS Vs 1.1 CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 97).

98. Berkey P, Bodey GP. Nocardial infections in patients with neoplastic disease Review of Infectious Diseases 11, No.3, 407-412, 1989 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 53).
99. Keusch GT, Bennish ML. Shigellosis: recent progress, persisting problems and research issues. Oediatr Infect Dis J 8, 713-719, 1989 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 37).

100. Chanarin I, England JM. Toxicity of trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with megaloblastic haemopoiesis. British Medical Journal 1, 651-653, 1972 (CDS Vs 1.2 ampoules previous N° 60).

101. Masters PA, O'Bryan TA, Zurlo J et al. Trimethoprim-Sulfamethoxazole Revisited Arch Int Med 2003 ; 163: 402-410 (CDS Vs 2.0).

102. Ioannidis JP, Capelleri JC, Skolnik PR et al. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of Pneumocystis carinii prophylactic regimens. Arch Int Med 1996; 156: 177-188 (CDS Vs 2.0).

103. Schneider MM, Nielsen TL, Nelsing S et al. Efficacy and toxicity of two doses of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia in patients with human immunodeficiency virus. J Infect Dis 1995; 171: 1632- (CDS Vs 2.0).

104. Furrer H, Egger M,Opravil M et al. Discontinuation of Primar Prophylaxis against Pneumocystis carinii Pneumonia in HIV-1 Infected Adults Treated with Combination Antiretroviral Therapy. NEJM, 1999; 340:1301-1306 (CDS Vs 2.0).

105. Libecco JA and Powell KR. Trimethoprim/Sulfamethoxazole: Clinical Update. Pediatrics in Review 2004; 25: 375-380 (CDS Vs 2.0).

106. Ermis B, Caner I, Karacan M et al. Haemolytic anaemia secondary to trimethoprim/sulfamethoxazole use. Thromb Haemostat 2003; 90: 158-159 (CDS vs 2.0).

107. Rabaud C, Charreau I, Izard S et al. Adverse Reactions to Cotrimoxazole in HIV- infected Patients: Predictive Factors and Subsequent HIV Disease Progression.Scand J Infect Dis 2001; 33: 759-764 (CDS Vs 2.0).

108. Floris-Moore MA, Amodio-Groton MI and Catalano MT. Adverse Reactions to Trimethoprim-Sulfamethoxazole in AIDS. Ann Pharmacother 2003; 37:1810-1813 (CDS Vs 2.0).

109. Jick H and Derby LE. A Large Population-Based Follow-up Study of Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Trimethoprim, and Cephalexin for Uncommon Serious Drug Toxicity. Pharmacotherapy 1995; 15: 428-432 (CDS Vs 2.0).

110. Jung AC and Paauw DS. Management of Adverse Reactions to Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patient. Arch Int Med 1994; 154: 2402-2406 (CDS Vs 2.0).

111. Mainra RR and Card SE. Trimehtoprim-sulfamethoxazole-associated hepatotoxicity – Part of a hypersensitivity syndrome. Can J Pharmacol 2003; 10: 175-178 (CDS Vs 2.0).

112. Ryan C, Madalon M, Wortham DW et al. Sulfa Hypersensitivity in Patients with HIV Infection: Onset, Treatment, Critical Review of the Literature. WMJ 1998: 97: 23-27. (CDS Vs 2.0).
113. Perazella MA. Trimethoprim is a Potassium-Sparing Diuretic like Amiloride and causes Hyperkalemia in High-Risk Patients. Amer J Terapeutics 1997; 4: 343-348 (CDS Vs 2.0).

114. Cribb AE, Lee BL, Trepanier LA et al. Adverse reactions to sulphonamide and sulphonamide-trimethoprim antimicrobials: clinical syndromes and pathogenesis. Adverse Drug React Toxicol Rev 1996; 15: 9-50. (CDS Vs 2.0).

115. Mathews WA, Manint JA and Kleiss J. Trimethoprim Sulfamethoxazole Induced Hypoglycemia as a Cause of Altered Mental Status in an Elderly Patient. J Am Board Fam Pract 1999; 13: 211-212. (CDS Vs 2.0).

116. Abouesh A, Stone C and Hobbs WR. Antimicrobial Induced Mania (Antibiomania): A Review of Spontaneous Reports. J Clin Psychopharm 2002; 22: 71- 81. (CDS Vs 2.0).

117. Strnad J, Schäfer S and Bahro M. Psychiatrische Komplikationen internistischer Medikamente – eine Übersicht. Wien Med Woschr 2000; 6:115-119. (CDS Vs 2.0).

118. Capra C, Mario Monza G, Meazza G et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced aseptic meningitis: case report and literature review. Intensive Care Med 2000; 26: 212-214. (CDS Vs 2.0).

119. Patterson RG and Couchenour RL. Trimethoprim-Sulfamethoxazole Induced Tremor in an Immunocompetent Patient. Pharmacother 1999; 19: 1456-1458. (CDS Vs 2.0).

120. Dib EG, Bernstein S and Benesch C. Multifocal Myoclonus Induced by Trimethoprim-Sulfamethoxazole Therapy in a Patient with Nocardia Infection. N Engl J Med 2004; 350: 88-89. (CDS Vs 2.0).

121. Seligmann H, Podoshin L, Ben-David J et al. Drug Induced Tinnitus and Other Hearing Disorders. Drug Safety 1996; 14: 198-212 (CDS Vs 2.0).

122. Pappaioannides D, Bouropoulos C and Korantzopoulos P: Co-trimoxazole induced trombocythopenic purpura. Emerg Med J 2003; 20:3. (CDS Vs 2.0).

123. Sullivan JR and Shear NH. The Drug Hypersensitivity Syndrome. Arch Dermatol 2001; 137: 357-364 (CDS Vs 2.0).

124. Koirala J. Trimethoprim-Sulfamethoxazole Induced Methemoglobinemia in an HIV-Infected Patient. Mayo Clin Proc 2004; 79: 829-830. (CDS Vs 2.0).

125. Derouin F, Jacqz-Aigrain E, Thulliez P et al. Co Treatment of Congenital Toxoplasmosis? Parasitology Today 2000; 16: 254-256. (CDS Vs 2.0).

126. Yamreudeewong W, DeBisshop M, Martin LG et al. Potentially Significant Drug Interaction of Class III Antiarrythmic Drugs. Drug Safety 2003; 26: 421-438. (CDS Vs 2.0).

127. US Product Information Tikosyn® (Dofetilide), 1999 (CDS Vs 2.0).

128. Drugdex® Online Drug Evaluations 2006: Sulfamethoxazole/Trimethoprim (CDS Vs 2.0).

129. Thomson Micromedex 2006(CDS Vs 2.0).

130. Bozzette SA, Forthal D, Sattler FR, Kemper C, Richman DD, Tiles JG, Leedom J, McCutchan JA. The Tolerance for Zidovudine Plus Thrice Weekly or Daily Trimethoprim-Sulfamethoxazole With and Without Leukovorin for Primary Prophylaxis in Advanced HIV Disease. California Collaborative Treatment Group. Am J Med 1995; 98: 177-82 (CDS Vs 2.0).

131. American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists.Position Paper: Gastric Lavage. Journal of Toxicology-Clinical Toxicology, Volume 42, Number 7 (2004) pp. 933-943 (CDS Vs 2.0).

132. American Academy of Clinical Toxicology European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position Paper: Ipecac Syrup. Journal of Toxicology- Clinical Toxicology, Volume 42, Number 2 (2004), pp. 133-143 (CDS Vs 2.0).

133. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Amoung HIV-Infected Persons- 2002 Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) June 14, 2002,: Vol 51, No RR-8 (CDS Vs 2.0).

134. Rhein H-G, Cockburn I, Ridges J, Drug Safety Report #1048006, May 31, 2012 (CDS v3.0).

135. FDA Guidance for Industry / Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling / Recommendations February 2012/ Clinical Pharmacology 2012 (CDS v4.0).

136. Müller F, König J, Glaeser H, Schmidt I, Zolk O, Fromm MF, Maas R. Molecular mechanism of renal tubular secretion of the antimalarial drug chloroquine. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Jul;55(7):3091-8 (CDS v4.0).

137. Jung N, Lehmann C, Rubbert A, Knispel M, Hartmann P, van Lunzen J, Stellbrink HJ, Faetkenheuer G, Taubert D. Relevance of the organic cation transporters 1 and 2 for antiretroviral drug therapy in human immunodeficiency virus infection. Drug Metab Dispos. 2008 Aug;36(8):1616-23 (CDS v4.0).

138. Wen, X., Wang, J. S., Backman, J. T., Laitila, J., & Neuvonen, P. J. Trimethoprim and sulfamethoxazole are selective inhibitors of CYP2C8 and CYP2C9, respectively. Drug Metab Dispos, 2002; 30(6): 631-635 (CDS v4.0).

139. Moellentin D, Picone C, Leadbetter E. Memantine-induced myoclonus and delirium exacerbated by trimethoprim. Ann Pharmacother. 2008 Mar;42(3):443-7 (CDS v4.0).

140. Hertz DL, Walko CM, Bridges AS, Hull JH, Herendeen J, Rollins K, Watkins PB, Dees EC. Pilot study of rosiglitazone as an in vivo probe of paclitaxel exposure. Br J Clin Pharmacol. 2012 Jul;74(1):197-200 (CDS v4.0).

141. Niemi M, Kajosaari LI, Neuvonen M, Backman JT, Neuvonen PJ. The CYP2C8 inhibitor trimethoprim increases the plasma concentrations of repaglinide in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2004 Apr;57(4):441-7 (CDS v4.0).

142. Ohyama, K., Nakajima, M., Nakamura, S., Shimada, N., Yamazaki, H., & Yokoi, T. A significant role of human cytochrome P450 2C8 in amiodarone N-deethylation: an approach to predict the contribution with relative activity factor. Drug Metab Dispos, 2000; 28(11): 1303-10 (CDS v4.0).

143. Winter HR, Wang Y, Unadkat JD. CYP2C8/9 mediate dapsone N-hydroxylation at clinical concentrations of dapsone. Drug Metab Dispos. 2000 Aug;28(8):865-8 (CDS v4.0).

144. Niemi M, Backman JT, Neuvonen PJ. Effects of trimethoprim and rifampin on the pharmacokinetics of the cytochrome P450 2C8 substrate rosiglitazone. Clin Pharmacol Ther. 2004 Sep;76(3):239-49 (CDS v4.0).

145. Bidstrup, T. B., Bjornsdottir, I., Sidelmann, U. G., Thomsen, M. S., & Hansen, K. T. CYP2C8 and CYP3A4 are the principal enzymes involved in the human in vitro biotransformation of the insulin secretagogue repaglinide. Br J Clin Pharmacol, 2003; 56(3): 305-14 (CDS v4.0).

146. Hatorp, V. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide. Clin Pharmacokinet, 2002; 41(7): 471-83 (CDS v4.0).

147. Backman JT, Honkalammi J, Neuvonen M, Kurkinen KJ, Tornio A, Niemi M, Neuvonen PJ. CYP2C8 activity recovers within 96 hours after gemfibrozil dosing: estimation of CYP2C8 half-life using repaglinide as an in vivo probe. Drug Metab Dispos. 2009 Dec;37(12):2359-66 (CDS v4.0).

148. Hruska, M. W., Amico, J. A., Langaee, T. Y., Ferrell, R. E., Fitzgerald, S. M., & Frye, R. F. The effect of trimethoprim on CYP2C8 mediated rosiglitazone metabolism in human liver microsomes and healthy subjects. Br J Clin Pharmacol, 2005; 59(1): 70-79 (CDS v4.0).

149. Tornio A, Niemi M, Neuvonen PJ, Backman JT. Trimethoprim and the CYP2C8*3 allele have opposite effects on the pharmacokinetics of pioglitazone. Drug Metab Dispos. 2008 Jan;36(1):73-80 (CDS v4.0).

150. Lee, B. L., Medina, I., Benowitz, N. L., Jacob, P., 3rd, Wofsy, C. B., & Mills, J. th. Dapsone, trimethoprim, and sulfamethoxazole plasma levels during treatment of Pneumocystis pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Evidence of drug interactions. Ann Intern Med, 1989; 110(8): 606-11 (CDS v4.0).

151. Roustit M, Blondel E, Villier C, Fonrose X, Mallaret MP. Symptomatic hypoglycemia associated with trimethoprim/sulfamethoxazole and repaglinide in a diabetic patient. Ann Pharmacother. 2010 Apr;44(4):764-7 (CDS v4.0).

152. Takahashi, H., & Echizen, H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. Clin Pharmacokinet, 2001; 40(8): 587-603 (CDS v4.0).

153. Thijssen, H. H., Flinois, J. P., & Beaune, P. H. Cytochrome P4502C9 is the principal catalyst of racemic acenocoumarol hydroxylation reactions in human liver microsomes. Drug Metab Dispos, 2000; 28(11): 1284-90 (CDS v4.0).

154. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. Clin Pharmacokinet. 2005;44(12):1227-46 (CDS v4.0).

155. Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. Br J Clin Pharmacol. 1998 Jun;45(6):525-38 (CDS v4.0).

156. Antoniou T, Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN. Trimethoprim/sulfamethoxazole-induced phenytoin toxicity in the elderly: a population-based study. Br J Clin Pharmacol. 2011 Apr;71(4):544-9 (CDS v4.0).

157. Ho, J. M., & Juurlink, D. N. Considerations when prescribing trimethoprim- sulfamethoxazole. CMAJ, 2011; 183(16): 1851-8 (CDS v4.0).

158. Elliot, D. J., Suharjono, Lewis, B. C., Gillam, E. M., Birkett, D. J., Gross, A. S., & Miners, J. O. Identification of the human cytochromes P450 catalysing the rate- limiting pathways of gliclazide elimination. Br J Clin Pharmacol, 2007; 64(4): 450-7 (CDS v4.0).

159. Komatsu K, Ito K, Nakajima Y, Kanamitsu Si, Imaoka S, Funae Y, Green CE, Tyson CA, Shimada N, Sugiyama Y. Prediction of in vivo drug-drug interactions between tolbutamide and various sulfonamides in humans based on in vitro experiments. Drug Metab Dispos. 2000 Apr;28(4):475-81 (CDS v4.0).

160. Ahmed A, Stephens JC, Kaus CA, Fay WP. Impact of preemptive warfarin dose reduction on anticoagulation after initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole or levofloxacin. J Thromb Thrombolysis. 2008 Aug;26(1):44-8 (CDS v4.0).

161. Glasheen JJ, Fugit RV, Prochazka AV. The risk of overanticoagulation with antibiotic use in outpatients on stable warfarin regimens. J Gen Intern Med. 2005 Jul;20(7):653-6 (CDS v4.0).

162. Penning-van Beest FJ, van Meegen E, Rosendaal FR, Stricker BH. Drug interactions as a cause of overanticoagulation on phenprocoumon or acenocoumarol predominantly concern antibacterial drugs. Clin Pharmacol Ther. 2001 Jun;69(6):451-7 (CDS v4.0).

163. Lahdelma, L, Appelberg, B. Clozapine-induced agranulocytosis in Finland, 1982- 2007: long-term monitoring of patients is still warranted. J Clin Psychiatry, 2012; 73(6): 837-42 (CDS v4.0).

164. Campana C, Regazzi MB, Buggia I, Molinaro M. Clinically significant drug interactions with cyclosporine. An update. Clin Pharmacokinet. 1996; 30(2):141-79 (CDS v4.0).

165. Thamer M, Chan JK, Ray NF, Vassalotti JA, Kimmel PL. Drug use concomitant with cyclosporinee immunosuppressive therapy for 3 years after renal transplantation. Am J Kidney Dis. 1998 Feb;31(2):283-92 (CDS v4.0).

166. Pichard L, Fabre I, Fabre G, Domergue J, Saint Aubert B, Mourad G, Maurel P. Cyclosporine A drug interactions. Screening for inducers and inhibitors of cytochrome P-450 (cyclosporine A oxidase) in primary cultures of human hepatocytes and in liver microsomes. Drug Metab Dispos. 1990 Sep-Oct;18(5):595- 606 (CDS v4.0).

167. Baxter K, Preston CL (eds), Stockley's Drug Interactions (online) London: Pharmaceutical Press http://www.medicinescomplete.com/Tricylic and related antidepressants + co-trimoxazole. accessed on April 3rd 2014 (CDS v4.0).

168. Alappan, R., Perazella, M. A., & Buller, G. K. Hyperkalemia in hospitalized patients treated with trimethoprim-sulfamethoxazole. Ann Intern Med, 1996; 124(3): 316-20 (CDS v4.0).

169. Medina, I., Mills, J., Leoung, G., Hopewell, P. C., Lee, B., Modin, G., Wofsy, C. B. Oral therapy for Pneumocystis jirovecii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-dapsone. N Engl J Med, 1990; 323(12): 776-82 (CDS v4.0).

170. Antoniou, T., Gomes, T., Juurlink, D. N., Loutfy, M. R., Glazier, R. H., & Mamdani, M. M. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study. Arch Intern Med, 2010; 170(12): 1045-9 (CDS v4.0).

171. Canas, E., Pachon, J., Garcia-Pesquera, F., Castillo, J. R., Viciana, P., Cisneros, J. M., & Jimenez-Mejias, M.E. Absence of effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on pharmacokinetics of zidovudine in patients infected with human immunodeficiency virus. Antimicrob Agents Chemother, 1996; 40(1): 230-3 (CDS v4.0).

172. Chatton, J. Y., Munafo, A., Chave, J. P., Steinhauslin, F., Roch-Ramel, F., Glauser, M. P., & Biollaz, J. Trimethoprim, alone or in combination with sulphamethoxazole, decreases the renal excretion of zidovudine and its glucuronide. Br J Clin Pharmacol, 1992; 34(6) : 551-4 (CDS v4.0).

173. Lee, B. L., Safrin, S., Makrides, V., & Gambertoglio, J. G. Zidovudine, trimethoprim, and dapsone pharmacokinetic interactions in patients with human immunodeficiency virus infection. Antimicrob Agents Chemother, 1996; 40(5): 1231-6 (CDS v4.0).

174. Beach, J. W. Chemotherapeutic agents for human immunodeficiency virus infection: mechanism of action, pharmacokinetics, metabolism, and adverse reactions. Clin Ther, 1998; 20(1): 2-25 (CDS v4.0).

175. Bradley PP, Warden GD, Maxwell JG, Rothstein G. Neutropenia and thrombocytopenia in renal allograft recipients treated with trimethoprim- sulfamethoxazole. Ann Intern Med 1980; 93(4): 560-2 (CDS v4.0).

176. Hulme B, Reeves DS. Leucopenia associated with trimethoprim-sulphamethoxazole after renal transplantation. Br Med J 1971; 3: 610-2 (CDS v4.0).

177. Klepser ME, Zhu Z, Nicolau DP, Banevicius MA, Belliveau PP, Ross JW, Broisman L, Quintiliani R, Nightingale CH. Oral absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with AIDS. Pharmacotherapy. 1996 Jul-Aug;16(4):656-62 (CDS v4.0).

178. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., 1996 pp. 1782 and 1789 ff (CDS v4.0).

179. Chin TW, Vandenbroucke A, Fong IW. Pharmacokinetics of trimethoprim-sulfamethoxazole in critically ill and non-critically ill AIDS patients. Antimicrob Agents Chemother. 1995 Jan;39(1):28-33 (CDS v4.0).

180. Gill HJ, Maggs JL, Madden S, Pirmohamed M, Park BK. The effect of fluconazole and ketoconazole on the metabolism of sulphamethoxazole. Br J Clin Pharmacol. 1996 Sep;42(3):347-53 (CDS v4.0).

181. Mitra AK, Thummel KE, Kalhorn TF, Kharasch ED, Unadkat JD, Slattery JT. Inhibition of sulfamethoxazole hydroxylamine formation by fluconazole in human liver microsomes and healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther. 1996 Mar;59(3):332- 40 (CDS v4.0).

182. Rajagopalan S, Yoshikawa TT. Antimicrobial therapy in the elderly. Med Clin North Am. 2001 Jan;85(1):133-47 (CDS v4.0).

183. Hoppu K, Arjomaa P. Difference in trimethoprim pharmacokinetics between children and adults. Chemotherapy. 1984;30(5):283-7 (CDS v4.0).

184. Singlas E, Colin JN, Rottembourg J, Meessen JP, de Martin A, Legrain M, Simon P. Pharmacokinetics of sulfamethoxazole--trimethoprim combination during chronic peritoneal dialysis: effect of peritonitis. Eur J Clin Pharmacol. 1982;21(5):409-15 (CDS v4.0).

185. Walker SE, Paton TW, Churchill DN, Ojo B, Manuel MA, Wright N. Trimethoprim-sulfamethoxazole pharmacokinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Perit Dial Int. 1989;9(1):51-5 (CDS v4.0).

186. Nissenson AR, Wilson C, Holazo A. Pharmacokinetics of intravenous trimethoprim-sulfamethoxazole during hemodialysis. Am J Nephrol. 1987;7(4):270-4 (CDS v4.0).

187. Curkovic I, Lüthi B, Franzen D, Ceschi A, Rudiger A, Corti N. Trimethoprim/Sulfamethoxazole pharmacokinetics in two patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. Ann Pharmacother. 2010 Oct; 44(10): 1669-72 (CDS v4.0).

188. Clajus C, Kühn-Velten WN, Schmidt JJ, Lorenzen JM, Pietsch D, Beutel G, Kielstein JT. Cotrimoxazole plasma levels, dialyzer clearance and total removal by extended dialysis in a patient with acute kidney injury: risk of under-dosing using current dosing recommendations. BMC Pharmacol Toxicol. 2013; 14:19 (CDS v4.0).

189. Hoppu K, Koskimies O, Tuomisto J. Trimethoprim pharmacokinetics in children with renal insufficiency. Clin Pharmacol Ther. 1987 Aug;42(2):181-6 (CDS v4.0).

190. Rieder VJ, Schwartz DE. Comparison of pharmacokinetics of the combination trimethoprim and sulfamethoxazole in patients with liver diseases and healthy persons Arzneimittelforschung. 1975 Apr;25(4):656-66 (CDS v4.0).

191. Reed MD, Stern RC, Bertino JS Jr, Myers CM, Yamashita TS, Blumer JL. Dosing implications of rapid elimination of trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with cystic fibrosis. J Pediatr. 1984 Feb;104(2):303-7 (CDS v4.0).

192. Hutabarat RM, Unadkat JD, Sahajwalla C, McNamara S, Ramsey B, Smith AL. Disposition of drugs in cystic fibrosis. I. Sulfamethoxazole and trimethoprim. Clin Pharmacol Ther. 1991 Apr;49(4):402-9 (CDS v4.0).

193. Stringer JR, Beard CB, Miller RF et al. A New Name (Pneumocystis jiroveci) for Pneumocystis from Humans. Emerg Infect Dis 2002; 8(9): 891-896 (CDS v5.0).

194. World Health Organization (WHO). Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach 2006.December 2014 (CDS v5.0).

195. Brown GR. Cotrimoxazole – optimal dosing in the critically ill. Annals of Intensive Care 2014; 4: 13-21 (CDS v5.0).

196. Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. Pharmacother. 2009; 29: 562-577 (CDS v5.0).

197. Bortolini M, MacGregor L, Heintz R. Therapeutic drug monitoring in patient with severe renal impairment (CLcr <30mL/min) who are receiving TMP-SMZ Drug Safety Report No. 1066643, 2016 (CDS v5.0).

198. Gonzalez-Perez A, Aponte Z, Fernandez Vidaurre C, Alberto Garcia Rodriguez L. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: A United Kingdom database review. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology 2010; 125 (5): 1098-1104 (CDS v5.0).

199. Hoigne R, Schlumberger H.P, Vervloet D, Zoppi M. Epidemiology of Allergic Drug Reactions. Epidemiology of Clinical Allergy 1993; 31: 147-170 (CDS v5.0).

200. Strom B, Schinnar R, Apter A, Margolis D, Lautenbach E, Hennessy S, Bilker W, Pettitt D. Absence of cross-reactivity between sulphonamide antibiotics and sulphonamide nonantibiotics. The New England Journal of Medicine 2003;349:1628- 35NEJM 2003 (CDS v5.0).

201. Rieder M, Shear N, Kanee A, Tang K, Spielberg S. Prominence of slow acetylator phenotype among patients with sulfonamide hypersensitivity reactions. Clin Pharmacol Ther 1991;49:13-17 (CDS v5.0).

202. Kagaya H, Miura M, Niioka T, Saito M, Numakura K, Habuchi T, Satoh S. Influence of NAT2 polymorphisms on sulfamethoxazole pharmacokinetics in renal transplant recipients. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Feb;56(2):825-9 (CDS v5.0).

203. Zielińska E, Niewiarowski W, Bodalski J, Rebowsky G, Skretkowicz J, Mianowska K, Sekulska M. Genotyping of the arylamine N-acetyltransferase polymorphism in the prediction of idiosyncratic reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in infants. Pharm World Sci 1998;20 (3): 123-130 (CDS v5.0).

204. Müller F, König J, Hoier E, et al. Role of organic cation transported OCT2 and multidrug toxin extrusion proteins MATE1 and MATE2-K for transport and drug interactions of the antiviral lamivudine. Biochemical Pharmacology 2013, 86: 208- 815 (CDS v5.0).

205. Johnson MA, Moore KHP, Yuen GI, et al. Clinical Pharmacokinetics of Lamivudine. Clin Pharmacokinet 1999, 36(1): 41-46 (CDS v5.0).

206. Gutiérrez F, Fulladosa X, Barril G, et al. Renal Tubular Transporter-Mediated Interactions of HIV Drugs: Implications for Patient Management. AIDS Rev 2014, 16: 199-212 (CDS v5.0).

207. Moore KHP, Yuen GJ, Raasch RH, et al. Pharmacokinetics of lamivudine administered alone and with trimethoprim-sulfamethoxazole. Clin Pharmacol Ther 1996, 59: 550-8 (CDS v5.0).

208. Antoniou T, Gomes T, Mamdani M, Yao Z, Hellings C, Garg A, Weir M, Juurlink D. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced hyperkalaemia in elderly patients receiving spironolactone: nested case-control study. BMJ 2011;343:1-6 (CDS v5.0).

209. Fralick M, Macdonald E, Gomes T, Antoniou T, Hollands S, Mamdani M, Juurlink D. Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin- angiotensin system: population based study. BMJ 2014; 349: 1-7 (CDS v5.0).

210. Ben Salem C, Badreddine A, Fathallah N, et al. Drug-Induced Hyperkalemia. Drug Saf 2014, 37: 677-692 (CDS v5.0).

211. Mohan S, Jaitly M, Poque VA, et al. Influence of concomitant prednisolone on trimethoprim-associated hyperkalemia. J Antimicrob Chemother 2009, 64(4): 850-2 (CDS v5.0).

212. Reports of Congenital Malformations in Children of Mothers treated with BACTRIM. Reports Received by ROCHE Drug Safety Worldwide between 1974 and 1990. February 1991 (CDS v5.0).

213. Forna F, McConnell M, Kitabire FN, et al. Systematic review of the safety of trimethorprim-sulfamethoxazole for the prophylaxis of HIV-infected pregnant women: implications for resource-limited settings. AIDS Review 2006; 8:24-36 (CDS v5.0).

214. Andersen JT, Petersen M, Jimenez-Solem E, et al. Trimethoprim use in early pregnancy and the risk of miscarriage: a register-based nationwide cohort study. Epidemiol Infect 2013; 141(8): 1749-55 (CDS v5.0).

215. Sun Y, Wu CS and Olsen J. Trimethoprim use before pregnancy and risk of congenital malformation: reanalyzed using a case-crossover design and a case-time- control design. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2014; Published online: DOI: 10.1002/pds.3691 (CDS v5.0).

216. Ford N, Shuber Z, Jao J, et al. Safety of cotrimoxazole in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr 2014; 66(5): 512–521 (CDS v5.0).

217. Manyando C, Njunju EM, Mwakazanga D, et al. Safety of Daily Co-Trimoxazole in Pregnancy in an Area of Changing Malaria Epidemiology: A Phase 3b Randomized Controlled Clinical Trial. PLOS One 2014; 9(5):e96017 (CDS v5.0).

218. Bortolini M, Padovani A, Ridges J. Medical Evaluation of the risk of vasculitis with Trimethoprim/Sulfamethoxazole therapy. Drug Safety Report No. 1067060, 2016 (CDS v5.0).

219. RDR Report Number 10880. Bactrim IV infusion in the therapy of serious miscellaneous infections due to susceptible organisms – reports of pooled non- comparative studies. December 2014 (CDS v5.0).

220. Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition). Aronson JK (editor). Chapter: Trimethoprim and co-trimoxazole, p3510-24. Elsevier 2006. Online version (CDS v5.0).

221. Martindale: The Complete Drug Reference. Sulfamethoxazole – Adverse Effects. Online version. (Latest modification: 01-Sep-2008) (CDS v5.0).

222. Kiel PJ1, Dickmeyer N, Schwartz JE. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced rhabdomyolysis in an allogeneic stem cell transplant patient. Transpl Infect Dis. 2010 Oct;12(5):451-4. doi: 10.1111/j.1399-3062.2010.00524.x (CDS v5.0).

223. Ainapurapu B, Kanakadandi UB. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced rhabdomyolysis. Am J Ther. 2014 May-Jun;21(3):e78-9. doi: 10.1097/MJT.0b013e31824567fe (CDS v5.0).

224. Zutt R, van der Kooi AJ, Linthorst GE, Wanders RJ, de Visser M. Neuromuscul Disord. Rhabdomyolysis: review of the literature. 2014 Aug;24(8):651-doi: 10.1016/j.nmd.2014.05.005. Epub 2014 May 21 (CDS v5.0).

225. Augustyn A, Allattar M, Naina H. Rhabdomyolysis due to Trimethoprim- Sulfamethoxazole Administration following a Hematopoietic Stem Cell Transplant. Case Reports in Oncological Medicine 2015; 2015:1-5 (CDS v5.0).

226. Tobin MJ, O'Connor PO, Fitzgerald MX. Co-Trimoxazole induced diuresis. Irish Journal of Medical Science 1982;151(1):81-82 (CDS v5.0).

227. Ozkaya-Bayazit E. Specific site involvement in fixed drug eruption. J Am Acad Dermatol 2003; 49:1003-7 (CDS v5.0).

228. Mahboob A and Haroon TS. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. Int J Dermatol 1998;37: 833-838 (CDS v5.0).

229. Ozkaya-Bayazit E, and Akar U. Fixed drug eruption induced by trimethoprim-sulfamethoxazole: evidence for a link to HLA-A30 B13 Cw6 haplotype. J Am Acad Dermatol 2001, 45(5): 712-7 (CDS v5.0).

230. Jick H. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in hospitalized patients. Rev Infect Dis 1982, 4(2): 426-8 (CDS v5.0).

231. Yang J-J, Huang C-H, Liu C-E, Tang H-J, Yang C-J, et al. (2014) Multicenter Study of Trimethoprim/Sulfamethoxazole-Related Hepatotoxicity: Incidence and Associated Factors among HIV-Infected Patients Treated for Pneumocystis jirovecii Pneumonia. PLoS ONE 9(9): e106141. doi:10.1371/journal.pone.0106141 (CDS v5.0).

232. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-fourth Informational Supplement, CLSI document M100-S24. CLSI document M100-S24, Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2014 (CDS v5.0).

233. Goldman JL, Leeder JS, Van Haandel L, et al. In Vitro Hepatic Oxidative Biotransformation of Trimethoprim. Drug Metab and Dispos 2015, 43: 1372-1380 (CDS v5.0).

234. Paap C., Nahata M. Clinical Use of Trimethoprim/Sulfamethoxazole during renal dysfunction. DICP, The Annals of Pharmacotherapy 1989, 23: 646-654 (CDS v5.0).

235. Cockcroft DW and Gault MH. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. Nephron 1976, 16: 31-41 (CDS v5.0).

236. Siber G, Gorham C, Ericson J, Smith A. Pharmacokinetics of Intravenous Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Children and Adults with normal and impaired renal function. Reviews of infectious diseases 1982;4(2):566-578 (CDS v5.0).

237. Drug Safety Report #1086790: Safety Profile of Bactrim Use During Pregnancy. June 2018 (CDS v6.0).

238. Andersen JT, Petersen M, Jimenez-Solem E, et al. Trimethoprim use in early pregnancy and the risk of miscarriage: a register-based nationwide cohort study. Epidemiol Infect 2013, 141: 1749-55 (CDS v6.0).

239. Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of trimethoprim-sulfamethoxazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion: a nested case control study. Br J Clin Pharmacol. 2018, 84: 1198-1205 (CDS v6.0).

240. Drug Safety Report #1092418: Bactrim and Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). March 2019 (CDS v7.0).

241. Drug Safety Report #1107315: Urolithiasis in patients treated with sulfamethoxazole-trimethoprim. January 2021 (CDS v8.0).

Condición de Venta: Bajo receta médica.

Dra. Jenny Rincón
Directora Médica
Laboratorios Siegfried SAS.

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Nombre Genèrico:	SULFAMETOXAZOL Y TRIMETOPRIM
Nombre Comercial:	TRIMETOPRIM SULFAMETOXAZOL-F TABLETA 160/800 MG
Concentraciòn:	160/800 MG.
Titular del Registro Sanitario:	GENFAR S.A.
Fabricante:	FAREVA VILLA RICA S.A.S.
DATOS DEL PRINCIPIO ACTIVO	
Nombre Quimico Especifico:	TRIMETOPRIM: 5-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)pyrimidine-2,4-diamine - SULFAMETOXAZOL: N1-(5-Methylisoxazol-3-yl)sulphanilamide
Formula Molecular:	TRIMETOPRIM:C14H18N4O3 SULFAMETOXAZOL: C10H11N3O3S
Peso Molecular:	TRIMETOPRIM: 290.3 g/mol SULFAMETOXAZOL: 253.3 g/mol
No de CAS:	TRIMETOPRIM: 738-70-5 SULFAMETOXAZOL: 723-46-6
DATOS DEL PRODUCTO TERMINADO	
Indicaciones:	INFECCIONES DEL TRACTO GENITOURINARIO Y RESPIRATORIO CAUSADAS POR GERMENES SENSIBLES AL SULFAMETOXAZOL Y TRIMETOPRIM.
Contraindicaciones:	HIPERSENSIBILIDAD A LOS COMPONENTES, RECIEN NACIDOS, EMBARAZO, INSUFICIENCIA HEPATICA Y/O RENAL. ADMINISTRESE CON PRECAUCIÒN A PACIENTES CON DISCRACIAS SANGUINEAS.
Condiciones de Almacenamiento:	MANTENGASE EN LUGAR SECO A TEMPERATURAS INFERIORES A 30ºC
Registro Sanitario:	INVIMA 2021M-003367-R3
Modalidad del Registro Sanitario:	FABRICAR Y VENDER
Vigencia del Registro Sanitario:	9/08/2026
Còdigo ATC:	J01EE01
Presentaciòn Comercial:	Caja x 100 tabletas en Blister PVC transparente incoloro/Aluminio x 10 tabletas cada blister
Codigo CUM:	000051063-03
Vida Util:	2 AÑOS
Condiciòn de Venta:	CON FORMULA FACULTATIVA
Còdigo de Barras:	7702605181858
Elaborado por:	Balmiro A. Canedo Barraza
Fecha:	18.09.2022

COPIA NO CONTROLADA

	FICHA DE PRODUCTO	DPFP-02017
	TRIMETOPRIM SULFAMETOXAZOL	VERSIÓN: 02
		VIGENTE DESDE: 2022-10-06

Nombre Genérico:	Trimetoprim Sulfametoxazol	**Condiciones de Almacenamiento:**	
Nombre Comercial:	Trimetoprim Sulfa	Almacenar a temperaturas menores a 30 °C, en el envase y empaque originales	
Clase Terapéutica:	Antibiótico sistémico		

Forma farmacéutica	**Concentración**	**Vía de Administración**	**Vida útil (Fecha Vencimiento Máxima)**	**Registro Sanitario**	**CÓDIGO ATC**
Suspensión	Cada 5 mL contienen: Trimetoprim 40 mg + Sulfametoxazol 200 mg	Oral	2 años 3 años 2 años	INVIMA 2021M-009160-R3 (Colombia) PF-56789-2019 (Guatemala) R2-72633 (Panamá)	J01EE01
	Cada 5 mL contienen: Trimetoprim 80 mg + Sulfametoxazol 400 mg		2 años	INVIMA 2022M-0017654-R1	
Tabletas	Cada tableta contiene: Trimetoprim 80 mg + Sulfametoxazol 400 mg		2 años	INVIMA 2018M-0018578	
	Cada tableta contiene: Trimetoprima 160 mg + Sulfametoxazol 800 mg		2 años	INVIMA 2019M-0018811	

PRESENTACIÓN COMERCIAL	**CODIGO CUM**	**CÓDIGO IUM**	**CÓDIGO PT**	**Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)**		**Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)**		**Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)**		**Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)**	
Suspensión 40 + 200 mg / 5 mL	26915-0	N.A.	PT02017R	Envase de PET ámbar x 60 mL	7702184020173	N.A.	N.A.	Bandeja x 6 envases	47702184020171	Caja Corrugada x 144 envases (24 bandejas)	57702184020178
	26915-0	N.A.	PT02019R	Envase de PET ámbar x 120 mL	7702184020197	N.A.	N.A.	Bandeja x 6 envases	47702184020195	Caja Corrugada x 108 envases (18 bandejas)	17702184020194

COPIA NO CONTROLADA

PRESENTACIÓN COMERCIAL	CUM	CÓDIGO IUM	CÓDIGO PT	Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)		Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)		Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)		Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)	
Suspensión 80 + 400 mg / 5 mL	00107318-0	N.A.	PT02051R	Envase de PET ámbar x 60 mL	7702184020517	N.A.	N.A.	Bandeja x 6 envases	17702184020514	Caja Corrugada x 144 envases (24 bandejas)	27702184020511
	00107318-0	N.A.	PT02052R	Envase de PET ámbar x 120 mL	7702184020524	N.A.	N.A.	Bandeja x 6 envases	17702184020521	Caja Corrugada x 108 envases (18 bandejas)	27702184020528
Tabletas 80 + 400 mg	00128171-0	2S1011781000105	PT60930A	Blister x 10 tab	7702184487815	Caja x 100 tabletas	7702184609309	N.A.	N.A.	Caja corrugada x 108 cajas	17702184609306
Tabletas 160 mg / 800 mg	00128365-0	S1000711001105.	PT97253A	Blister x 10 tab	7702184485040	Caja x 100 Tabletas	7702184972533	N.A	N.A	Caja corrugada x 54 cajas	17702184972530

PRESENTACIÓN INSTITUCIONAL	CUM	CODIGO IUM	CÓDIGO PT	Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)		Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)		Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)		Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)	
Suspensión 40 + 200 mg / 5 mL	26915-0	N.A.	PT02017I	Envase de PET ámbar x 60 mL	7702184020173	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 182 envases	17702184020170
	26915-0	N.A.	PT02019I	Envase de PET ámbar x 120 mL	7702184020197	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 120 envases	37702184020198
Suspensión 80 + 400 mg / 5 mL	20107318-0	N.A.	PT02051I	Envase de PET ámbar x 60 mL	7702184020517	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 182 envases	37702184020518
	20107318-0	N.A.	PT02052I	Envase de PET ámbar x 120 mL	7702184020524	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 120 envases	47702184020522
Tabletas 80 + 400 mg	20128171-0	2S1011781000105	PT60930I	Blister x 10 tab	7702184487815	Caja x 100 tabletas	7702184609309	N.A.	N.A.	Caja corrugada x 108 cajas	17702184609306
Tabletas 160 mg / 800 mg	20128365-0	2S1000711001105	PT97253I	Blister x 10 tab	7702184485040	Caja x 100 Tabletas	7702184972533	N.A	N.A	Caja corrugada x 54 cajas	17702184972530

COPIA NO CONTROLADA

	FICHA DE PRODUCTO	DPFP-02017
	TRIMETOPRIM SULFAMETOXAZOL	VERSIÓN: 02
		VIGENTE DESDE: 2022-10-06

Producto	**Empaque**					**Subempaque**					**Embalaje**				
	Dimensiones (mm)			**Peso Neto (g)**	**Peso Bruto (g)**	**Dimensiones (mm)**			**Peso Neto (g)**	**Peso Bruto (g)**	**Dimensiones (mm)**			**Peso Neto (kg)**	**Peso Bruto (kg)**
	Alto	Largo	Ancho (Profundo)			Alto	Largo	Ancho (Profundo)			Alto	Largo	Ancho (Profundo)		
Trimetoprim Sulfa 40+200 mg/5mL Env. x 120 mL Comercial	109	53	53	134	156	109	156	106	804	946	224	331	494	14.5	17.5
Trimetoprim Sulfa 40+200 mg/5mL Env. x 120 mL Institucional	109	53	53	134	156	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	224	331	494	16	19
Trimetoprim Sulfa 40+200 mg/5mL Env. x 60 mL	86	43	43	67	85	86	132	90	402	520	201	325	487	9,7	13
Trimetoprim Sulfa 80+400 mg/5mL Env. x 120 mL Comercial	109	53	53	134	156	109	156	106	804	946	224	331	494	14.5	17.5
Trimetoprim Sulfa 80+400 mg/5mL Env. x 120 mL Institucional	109	53	53	134	156	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	224	331	494	16	19
Trimetoprim Sulfa 80+400 mg/5mL Env. x 60 mL	86	43	43	67	85	86	132	90	402	520	201	325	487	9,7	13
Trimetoprim Sulfa tabletas 80+400 mg	66	100	43	56 g	82 g	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	224	494	331	6	9
Trimetoprima Sulfametoxazol tabletas 160+800 mg	115	101	50	110	135	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	244	331	494	6	7.2

*Los pesos netos y los pesos brutos son datos aproximados

"la información contenida en esta ficha de producto pertenece a Laboratorios Ecar S.A. la cual va dirigida a los clientes.
Cualquier copia de este documento sin su respectivo sello es una copia No controlada."

CONTROL CAMBIOS		
CÓDIGO Y VERSIÓN ANTERIOR	**CAMBIOS**	**FECHA DEL CAMBIO**
LEFP – 02017 F	Se ingresa información de Nuevo producto Trimetorpim Sulfa suspension 80 + 400 mg / 5 mL (Doble concentración)	2017-08-11
LEFP – 02017 G	Se cambia el embalaje de las presentaciones institucionales de 132 a 120 envases porque queda muy apretado el embalaje para las presentaciones en frasco x 120 mL de la suspesión. Se ingresa nuevo producto Trimetorim sulfa tab x 80 + 400 mg	2019-03-06
LEFP – 02017 H	Se corrige el código de producto del Trimetroprim Sulfa tabletas 80 +400 mg del canal institucional de PT60930A a PT60930I. Se incluye foto de la presentación Trimetroprim Sulfa tabletas 80 +400 mg caja x 100 tab	2019-04-08
LEFP – 02017 I	Se agrega trimetoprim Sulfametoxazol 160 mg/ 800 mg en presentación comercial e institucional.	2019-07-09
LEFP – 02017 J	Se incluye información del código IUM Se cambia la descripción del nombre del producto de las tabletas 160 mg/ 800 mg como fue otrogado en el Reg, San. Trimetoprima Sulfametoxazol Se incluye la frase Los pesos netos y los pesos brutos son datos aproximados	2020-01-20
LEFP – 02017 Versión 01	Cambia la codificación del documento de LEFP a DPFP por solicitud de Gestión Integral	2022-05-11

COPIA NO CONTROLADA

	Se actualiza nuemero de reg. san. y la FV de 3 a 2 años del Trimetoprim 40 mg + Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL por renovación del reg. san. Se ingresa los números de reg san. y vencimiento para el producto Trimetoprim 40 mg + Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL de Guatemala y Panamá Se ajusta los códigos CUM como aparecen en la página sin ceros adelante	
DPFP-02017 Versión 01	Se actualiza el registro sanitario del producto Trimetoprim Sulfa Suspensión 80 mg + 400 mg /mL por renovación.	2022-10-05

MARISSA SIERRA MONSALVE	MARIBEL DEL SOCORRO RUIZ GOMEZ	JOHN HENDRYX COLORADO ROMERO
Elaborado: MARISSA SIERRA MONSALVE	Revisado: MARIBEL DEL SOCORRO RUIZ GOMEZ	Aprobado: JOHN HENDRYX COLORADO ROMERO
Cargo: AUXILIAR DIRECCIÓN TÉCNICA	Cargo: COORDINADOR DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO	Cargo: GERENTE DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO
Fecha: 2022-10-05	Fecha: 2022-10-05	Fecha: 2022-10-05

1. OBJETIVO

Suministrar la información técnica y de seguridad del producto Sultamiblas® Trimetoprim - Sulfametoxazol 80 mg + 400 mg Solución Inyectable.

2. ALCANCE

Aplica para su control a Dirección Técnica y Regulatorios.
Aplica a la persona autorizada que defina Laboratorios Blaskov Ltda., en la entrega del documento.

3. REQUISITOS LEGALES

Para el desarrollo y aplicación del documento, se tiene en cuenta las siguientes normativas gubernamentales, con los siguientes numerales:

Resolución 1160 de 2016

Anexo 1

Introducción

COPIA NO CONTROLADA

Consideraciones Generales

"Las buenas prácticas indicadas más abajo deben ser consideradas guías generales, esta guía como un todo no cubre aspectos de seguridad para el personal involucrado en la fabricación o protección ambiental: estos están normalmente regidos por legislación nacional. Un nuevo concepto de análisis de riesgo relativo a la producción y a la seguridad del personal es también nuevamente recomendado (Anexo 7 del Informe 37 de la OMS). El fabricante debe garantizar la seguridad de los trabajadores y tomar las medidas necesarias para prevenir la contaminación del medio ambiente de conformidad con la legislación vigente en la materia. Deben ser usadas las denominaciones comunes internacionales (DCI), para sustancias farmacéuticas designadas por la OMS cuando estén disponibles junto con otros nombres designados".

1. Garantía de Calidad

Numeral 1.3: "El fabricante debe asumir responsabilidad por la calidad de los medicamentos para garantizar que son aptos para su uso previsto, cumplir con los requerimientos de la autorización de comercialización y no colocar a los pacientes en riesgo debido a una inadecuada seguridad, calidad y eficacia. La consecución de este objetivo de calidad es responsabilidad de la alta directivas y requiere de la participación y el compromiso del personal en todos los departamentos y niveles de la compañía, sus proveedores y distribuidores. Para alcanzar el objetivo de calidad confiable, debe haber un diseño e implementación exhaustiva del sistema de garantía de calidad incorporando las BPM y el control de calidad. Debe estar completamente documentado y monitorear eficiencia.Todas las partes del sistema de garantía de calidad deben poseer el personal competente, y debe contar con instalaciones y equipos adecuados y suficientes".

15. Documentación

Numeral 15.1: "Principio. Una buena documentación es una parte esencial del sistema de garantía de calidad y, por tanto, debe estar relacionada con todos los aspectos de las BPM. Tiene por objeto definir las especificaciones y procedimientos de todos los materiales y métodos de fabricación e inspección; asegurar que todo el personal involucrado en la fabricación sepa lo que tiene que hacer y cuándo hacerlo; asegurar que todas las personas autorizadas posean toda la información necesaria para decidir acerca de la autorización o no de liberación a la venta de un lote de medicamento; y asegurar la existencia de evidencia documentada, trazabilidad y proveer registros a la auditoría que permitan la investigación de un lote sospechoso de tener algún defecto. Asegura la disponibilidad de los datos necesarios para la validación, revisión y análisis estadístico. El diseño y la utilización de los documentos dependen del fabricante. En algunos casos, todos o algunos de los documentos mencionados a continuación podrán integrar un conjunto de documentos, pero por lo general están separados.

Generalidades

Numeral 15.2: "Los documentos deben ser diseñados, preparados, revisados y distribuidos cuidadosamente. Deben cumplir con las exigencias pertinentes enunciadas en las autorizaciones de fabricación y comercialización (registro sanitario)".

Anexo 3

1. Garantía de Calidad

Numeral	Requerimiento	Criticidad
	¿El fabricante tiene definida la política acerca de su responsabilidad para que	

1.3	sus productos cumplan con los requisitos de comercialización, calidad, seguridad y eficacia que no pongan a los pacientes en situación de riesgo?	C

• Convenciones: C. (Crítico).

Resolución 0371 de 2009

Artículo 13. Prohibiciones: "Además de las prohibiciones consagradas en el artículo 32 del Decreto 4741 de 2005 sobre la materia, ninguna persona podrá:
• Disponer los fármacos o medicamentos vencidos en rellenos sanitarios y en celdas o rellenos de seguridad, salvo autorización previa de la autoridad ambiental competente y la adopción de las medidas ambientales a que haya lugar.
• Entregar los fármacos o medicamentos vencidos a instalaciones de almacenamiento, aprovechamiento y/o valorización, recuperación y reciclaje, tratamiento o disposición final que no cuente con las licencias o permisos o autorizaciones ambientales a que haya lugar.
• Ubicar centros de acopio en zonas residenciales.
• Abandonar los fármacos o medicamentos vencidos a cielo abierto tanto en zonas urbanas como rurales.
• Quemar fármacos o medicamentos vencidos.
• Verter los fármacos o medicamentos vencidos a los cuerpos de agua, sistemas de alcantarillado público, terrenos baldíos o cualquier otro sitio no autorizado".

4. FICHA TÉCNICA

Nombre del producto:	*Sultamiblas® Trimetoprim - Sulfametoxazol 80 mg + 400 mg Solución Inyectable.*
Código interno (Sistema de información / Factory):	*00126.*
Registro sanitario N°:	*INVIMA 2020M-0010635-R1.*
Vigencia del registro sanitario:	*08/09/2025.*
Modalidad:	*Fabricar y vender.*

Titular	Dirección	Teléfono
Laboratorios Blaskov Ltda.	*Transversal 25 No. 53 C – 50.*	*345 0650.*
Fabricantes autorizados	**Dirección**	**Teléfono**
Saniggi S.A.S.	*Carrera 31 A # 7 – 67.*	*345 0650.*

Condición de venta:	*Con fórmula facultativa.*
Forma farmacéutica:	*Solución inyectable.*
Vía de administración:	*Infusión intravenosa.*
Principio activo:	*Cada ampolla por 5 mL contiene Trimetoprim base 80 mg, Sulfametoxazol base 400 mg.*
Presentaciones aprobadas:	*Caja por 5 ampollas de vidrio ámbar tipo I pirograbadas en blanco o con etiqueta, por 5 mL de solución inyectable cada una.*
Tiempo de vida útil:	*Dos (2) años a partir de la fecha de fabricación.*
Condiciones de almacenamiento:	*Almacenar a temperatura no mayor a 30ºC en su envase y empaque original. La solución diluida es estable por 7 horas a menos de 30ºC.*
N° de expediente:	*20007755.*
Teléfono de emergencia en Colombia:	*019000 3313131.*

4.1. Información general del producto – INVIMA

COPIA NO CONTROLADA

Código ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC: acrónimo de Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system).	*J01EE01.*
Código CUM: Código Único de Medicamentos.	*020007755 – 01.*

4.2. Información de envase y empaque del producto

Tipo de material de envase:	*Ampolla de vidrio ámbar tipo I pirograbada en blanco o con etiqueta.*
Tipo de material de empaque:	*Caja plegadiza y etiqueta.*
Tipo de material de embalaje:	*Caja corrugada.*

4.3. Información médica

4. 3. 1. Indicaciones

Trimetoprim-Sulfametoxazol sólo debe prescribirse cuando, a juicio del médico, los beneficios del tratamiento sobrepasen a los riesgos; debe considerarse asimismo si sería conveniente utilizar un único gente antibacteriano eficaz.

Dado que la sensibilidad In Vitro de las bacterias a los antibióticos varía en función del lugar y del tiempo, a la hora de seleccionar el tratamiento antibiótico debe tenerse siempre en cuenta la situación local.

4. 3. 1. 1.Infecciones respiratorias y otitis

Agudización de una bronquitis crónica, cuando haya buenas razones para preferir la asociación TMP-SMZ a un solo antibiótico.

Otitis media en niños cuando haya buenas razones para preferir la asociación TMP-SMZ a un solo antibiótico.

Tratamiento y profilaxis (primaria y secundaria) de la neumonía por *Pneumocystis carinii* en adultos y niños.

Infecciones urogenitales.

COPIA NO CONTROLADA

Infecciones urinarias y chancroide.

Infecciones gastrointestinales.

Fiebre tifoidea, fiebre paratifoidea, shigelosis (cepas sensibles de *Shigella Flexneri y Shigella Sonnei* cuando esté indicado un tratamiento antibacteriano), diarrea del viajero por Escherichia Coli Enterotoxígena y Cólera (como medida complementaria de la reposición hidroelectrolítica).

4. 3. 1. 2.Otras infecciones bacterianas

Infecciones por un amplio arco de gérmenes (administración posiblemente en combinación con la de otros antibióticos), por ejemplo: Brucelosis, Osteomielitis aguda o crónica, Nocardiosis, Micetoma, Toxoplasmosis y Blastomicosis sudamericana.

Infusión intravenosa exclusivamente septicemia.

4. 3. 2. Contraindicaciones y advertencias

4. 3. 2. 1.Contraindicaciones:

Trimetoprim-Sulfametoxazol está contraindicado en pacientes con un daño importante del parénquima hepático.

Trimetoprim-Sulfametoxazol también está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave cuando no puedan monitorizarse los valores plasmáticos.

Tampoco debe utilizarse Trimetoprim-Sulfametoxazol en caso de hipersensibilidad a alguno de sus principios activos o excipientes.

Trimetoprim-Sulfametoxazol no debe administrarse a lactantes durante las primeras 6 semanas de vida.

Debe evitarse la combinación de Trimetoprim-Sulfametoxazol y dofetilida.

4. 3. 2. 2.Advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes con discrasias sanguíneas.
Embarazo.

Contiene Alcohol Bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

4. 3. 3. Dosificación

Según prescripción del médico.

4. 3. 4. Efectos adversos

Erupción cutánea, pirexia, niveles elevados de transaminasas, nefritis tubulointersticial, cristaluria, prurito, hepatitis e hipoglucemia. Náuseas, vómitos, pérdida del apetito, diarrea.

5. FICHA DE SEGURIDAD DEL PRODUCTO

5.1. Composición identificación de los componentes (Principios activos)

Nombre químico	Fórmula química	Número CAS
TRIMETOPRIM: 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)pirimidina.	*TRIMETOPRIM:* $C_{14}H_{18}N_4O_3$.	*TRIMETOPRIM: 738-70-5.*
SULFAMETOXAZOL: Benceno Sulfonamida, 4-Amino-N-(5-Metil-3-Isoxazolil).	*SULFAMETOXAZOL:* $C_{10}H_{11}N_3O_3S$.	*SULFAMETOXAZOL: 723-46-6.*

5.2. Medidas de primeros auxilios (En caso de sobredosificación)

- **Inhalación:** Si se desarrollan síntomas respiratorios, lleve a la víctima fuera de la fuente de exposición. Si los síntomas persisten busque atención médica.
- **Contacto con la piel:** Puede causar irritación. Quitar zapatos y ropa contaminados, lavar la zona afectada con abundante agua. Si la irritación persiste busque atención médica.
- **Ingestión:** Si se ingiere busque atención médica inmediata, si la víctima esta somnolienta o inconsciente no de nada por la boca. No inducir al vómito, buscar atención médica inmediata.
- **Contacto con los ojos:** Aleje a la víctima de la exposición al aire fresco, si se desarrolla irritación o enrojecimiento, enjuague los ojos con agua limpia durante al menos 15 minutos. Busque atención médica.

5.3. Información toxicológica

5. 3. 1. Manifestaciones de toxicidad

- **El ensayo de irritación de la piel (humana):** No encontrado.
- **Experiencia en el hombre:** No encontrado.
- **Condiciones médicas generalmente agravadas por la exposición:** Los signos y síntomas de sobredosis descritos para las sulfonamidas incluyen anorexia, cólicos, náuseas, vómitos, mareos, cefalea, somnolencia e inconsciencia. Los signos de sobredosis aguda con Trimetoprima incluyen náuseas, vómitos, mareos, cefaleas, depresión, confusión y mielosupresión.

5.4. Tratamiento y antídoto

Se debe interrumpir el tratamiento en caso de sobredosis. Dependiendo del estado de la función renal, se recomienda la administración de líquidos si la diuresisi es baja. Tanto Trimetoprima como Sulfametoxazol son dializables por hemodiálisis. La diálisis peritoneal no es efectiva. No existe un antídoto para la sobredosis con Sulfonamidas. Un antídoto eficaz para contrarrestar las reacciones adversas en el sistema hematopoyético ocasionadas por Trimetoprima es el Folinato de Calcio a dos de 3 a 6 mg por vía intramuscular durante 5 - 7 días, por otro lado, el uso de Sultamiblas a altas dosis y/o durante períodos prolongados de tiempo puede causar confusión y mielosupresión, se debe administrar Folinato de Calcio (algunos investigadores han recomendado dosis diarias de 5 - 15 mg).

5.5. Estabilidad y reactividad

Dentro del envase y las condiciones que se indican en el registro sanitario, es estable.

5.6. Información de transporte

El transporte debe preservar la integridad y seguridad del producto, protegerlo de condiciones extremas de temperatura, humedad, luz o posibles contaminantes y mantener las condiciones de conservación en todo momento.

5.7. Pautas a tener en cuenta con el producto

COPIA NO CONTROLADA

5. 7. 1. Recomendaciones sobre manipulación segura

- Observar las recomendaciones de almacenamiento.
- Almacenar en los empaques originales.
- Proteger el producto de daños físicos.

5. 7. 2. Causas por las cuales el producto no se debe utilizar

- Cuando se cumple el vencimiento de vida útil del medicamento.

• Cuando hay cambio en la apariencia del producto.

• Cuando el material de envase esté averiado.

• Cuando el material de empaque tenga información alterada.

5.8. Consideraciones sobre disposición final e información ecológica

5. 8. 1. Manejo para la disposición final del producto

COPIA NO CONTROLADA

• Los envases vacíos no deben ser usados para otros propósitos.

• Romper o cortar la caja plegadiza para evitar falsificaciones.

• Llevar el medicamento deteriorado, consumido, parcialmente consumido o vencido a los puntos de recolección de posconsumo (contenedores de Punto Azul).

• Cumplir con la normatividad vigente colombiana y del exterior en cuanto a la disposición final y prohibiciones ambientales de productos posconsumo de fármacos o medicamentos vencidos.

5.9. Anotaciones adicionales

• Si presenta efectos adversos con nuestros medicamentos por favor contáctenos en la sección de Farmacovigilancia en la página Web www.blaskov.com o comunicarse al teléfono 3450650 en Bogotá D.C.

• Si se presenta quejas o reclamos con nuestros medicamentos por favor escribir al correo servicioalcliente@blaskov.com. o comunicarse al teléfono 3450650 Ext. 10450 en Bogotá D.C.

6. DOCUMENTOS RELACIONADOS

6.1. Documentos de origen interno

N/A.

6.2. Documentos de origen externo

• COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Resolución No. 2020027744 (24, Agosto, 2020). Por la cual se concede la renovación de un registro sanitario. Bogotá D.C.,2020. 4 p.

• INSTITUTO COLOMBIANO DE NORMAS TÉCNICAS Y CERTIFICACIÓN, ICONTEC. Transporte de mercancías. Hojas de datos de seguridad para materiales. Preparación. NTC 4435. Primera actualización. Bogotá D.C. El Instituto, 2011. 101 p.

• ASOCIACIÓN NACIONAL DE EMPRESARIOS DE COLOMBIA, ANDI. Programa punto azul. Página web www.ecopunto.com.co/puntoazul.

• COLOMBIA. MINISTERIO DE AMBIENTE, VIVIENDA Y DESARROLLO TERRITORIAL. Resolución 0371 de 2009. (26, Febrero, 2009). Por la cual se establecen los elementos que deben ser considerados en los Planes de Gestión de Devolución de Productos Posconsumo de Fármacos o Medicamentos Vencidos. Bogotá D.C., 2009. El Ministerio. 9 p.

• COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 1160 de 2016. (06, abril, 2016). Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura y las Guías de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción de medicamentos, para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. Bogotá D.C., El Ministerio, 2016. 128 p.

• MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL – Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos (INVIMA), Normas Farmacológicas, (2017), (Pág. 488).

ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
Nombre: Laura Yesenia Parra Pérez **Cargo:** Asistente Técnico	**Nombre:** Ana Beatriz Osorio Cuesta **Cargo:** Director Técnico y Regulatorios	**Nombre:** Ana Beatriz Osorio Cuesta **Cargo:** Director Técnico y Regulatorios

VERSIÓN	FECHA	RAZÓN DE LA ACTUALIZACIÓN
1	08/Ago/2019	Implementación del documento al software. Código anterior - FSP-B-REG-031.
		1. Título del documento, de acuerdo al nombre establecido por el INVIMA. 2. Objetivo del documento conforme nombre establecido por el INVIMA. 3. Actualización del nombre del producto "Sultamiblas® Trimetoprim - Sulfametoxazol 80 mg + 400 mg Solución Inyectable". 4. Actualización del registro sanitario No. "INVIMA 2020M- 0010635-R1". 5. Vigencia del registro sanitario "08/09/2025". 6. Se elimina fabricantes autorizados VITECO y VITROFARMA; y se genera fabricante SANIGGI S.A.S. con domicilio en Carrera 31 A # 7 – 67.

2	08/Sep/2020	7. Presentaciones aprobadas: "Caja por 5 ampollas de vidrio ámbar tipo I pirograbadas en blanco o con etiqueta, por 5 mL de solución inyectable cada una". 8. Vida útil: "Dos (2) años a partir de la fecha de fabricación". 9. Condiciones de almacenamiento: "Almacenar a temperatura no mayor a 30ºC en su envase y empaque original. La solución diluida es estable por 7 horas a menos de 30ºC". 10. Eliminar código CUM 020007755 – 02. 11. Actualización tipo de material de envase: Ampolla de vidrio ámbar tipo I pirograbada en blanco o con etiqueta. 12. Indicaciones, contraindicaciones y advertencias: Conforme Resolución No. 2020027744 de 24 de Agosto de 2020 por la cual se concede la renovación de un registro sanitario. 13. Se elimina frase en el numeral 5.8. Consideraciones sobre disposición final e información ecológica subnumeral 5.8.1. Manejo para la disposición final del producto: “Rayar la etiqueta del frasco para evitar falsificaciones”. 14. Actualización del numeral Documentos de origen externo: En la Resolución Resolución No. 2020027744 de 24 de Agosto de 2020 - Por la cual se concede la renovación de un registro sanitario. Bajo solicitud documental No. 241.

PUBLICÓ	REVISÓ	APROBÓ
Nombre: Leydi Yeraldin Pava León **Cargo:** Asistente de Gestión Documental **Fecha:** 08/Sep/2020	**Nombre:** Ana Beatriz Osorio Cuesta **Cargo:** Director Técnico y Regulatorios **Fecha:** 12/Sep/2020	**Nombre:** Ana Beatriz Osorio Cuesta **Cargo:** Director Técnico y Regulatorios **Fecha:** 16/Sep/2020

COPIA NO CONTROLADA

INFORMACION GENERAL		
Fecha de revisión (D-M-A)		25-04-2023
Nombre del producto		VALGOVIR® 450 mg
Tipo de producto		Medicamento
Registro Sanitario	**Número**	INVIMA 2023M-0018184-R1
	Vigencia	22-05-2028
	Titular	HETERO LABS LIMITED. India.
	Fabricante	HETERO LABS LIMITED, Unidad V. India.
	Importador	SEVEN PHARMA COLOMBIA S.A.S
Principio Activo		Valganciclovir
Composición		Cada tableta contiene: Valganciclovir clorhidrato equivalente a Valganciclovir 450mg
Forma Farmacéutica		Tableta recubierta
Presentaciones		• Caja por 3 Blíster Alu/Alu por 10 unidades cada blíster • Caja por 1 Frasco blanco opaco polietileno de alta densidad por 60 unidades con tapa plástica blanca opaca en PP a prueba de niños
Indicaciones/Uso Terapéutico		Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (retinitis por CMV) en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Transplante de órganos sólidos. Valganciclovir está indicado para la prevención de la infección citomegalovírica (infección/enfermedad por CMV) en pacientes adultos y pediátricos con riesgo sometidos a trasplantes de órganos sólidos (TOS). prevención y tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes adultos sometidos a transplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.
Posología		Según prescripción médica.
Contraindicaciones y advertencias		Contraindicado a pacientes alérgicos al valganciclovir, el ganciclovir o cualquier otro componente del producto. Puede producirse una reacción cruzada de hipersensibilidad entre el Aciclovir y valaciclovir. Debe considerarse potencialmente teratógeno y cancerígeno. Es probable que inhiba transitoria o permanentemente la espermatogénia. Se han descrito leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, depresión medular y anemia aplásica en los pacientes tratados con el fármaco. Se contraindica en embarazo, lactancia y en niños menores. El tratamiento preventivo se da cuando en el seguimiento posterior al trasplante se encuentran títulos de citomegalovirus, una vez, más de 10.000 copias; o dos veces, más 5.000 copias.
Vía de Administración		Oral
Tiempo de vida útil		3 años.
Condición de Venta		Venta bajo formula medica
Condiciones de Almacenamiento		Almacenar a temperatura inferior de 30°C en su envase y empaque original.
CUM		• Caja x 30: 20116890-01 • Caja x 60: 20116890-02
ATC		J05AB14
Código de Barras		8903726210734
Contiene inserto		SI
Otros		
N/A		N/A

Valixa®

Valganciclovir

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacoterapéutico

Antivírico

Código ATC: J05AB06

1.2 Forma farmacéutica

Comprimidos recubiertos

Polvo para reconstituir a solución oral

1.3 Vía de administración

Vía oral

1.4 Declaración de esterilidad/radiactividad

No procede.

1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: valganciclovir (en forma de clorhidrato de valganciclovir).

Comprimidos recubiertos: 450 mg.

Polvo para reconstituir a solución oral: 50 mg/ml.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Valixa está indicado para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (retinitis por CMV) en pacientes adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Valixa está indicado para la prevención de la infección citomegalovírica (infección/enfermedad por CMV) en pacientes adultos y pediátricos en riesgo sometidos a trasplante de órganos sólidos (TOS).

2.2 Posología y forma de administración

¡Atención!: Para evitar una sobredosis es fundamental seguir estrictamente las recomendaciones posológicas

Dosis habitual

Valixa se administra por vía oral y debe tomarse con alimentos (v. *3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales* y *3.2.1 Absorción*).

Valixa se convierte rápida y ampliamente en ganciclovir, el principio activo. La biodisponibilidad del ganciclovir formado a partir de Valixa es hasta 10 veces mayor que la del ganciclovir oral.

Deben respetarse estrictamente la posología y la administración de Valixa en comprimidos o en polvo para solución oral, tal como se señala a continuación (v. *2.4 Advertencias y precauciones* y *2.7 Sobredosis*).

La exposición sistémica al ganciclovir tras la administración de 900 mg de Valixa en polvo para solución oral es equivalente a la exposición tras una dosis de 900 mg de Valixa administrado en 2 comprimidos de 450 mg.

El polvo para la solución oral va acompañado de un dispensador oral con marcas de 25 mg hasta 500 mg. Se recomienda utilizar el dispensador para medir y administrar la dosis.

Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV)

Pacientes adultos

Tratamiento de inducción de la retinitis citomegalovírica

En los pacientes adultos con retinitis citomegalovírica activa se recomienda una dosis de 900 mg 2 veces al día, durante 21 días. Un tratamiento de inducción prolongado puede elevar el riesgo de toxicidad medular (v. *2.4 Advertencias y precauciones*).

Tratamiento de mantenimiento de la retinitis citomegalovírica

Después del tratamiento de inducción, así como en los pacientes adultos con retinitis citomegalovírica inactiva, se recomienda una dosis de 900 mg 1 vez al día. En caso de empeoramiento de la retinitis, puede repetirse el tratamiento de inducción (v. *Tratamiento de inducción de la retinitis citomegalovírica*).

La duración del tratamiento de mantenimiento debe determinarse caso por caso.

Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Valixa en el tratamiento de la retinitis citomegalovírica en estudios clínicos apropiados y adecuadamente controlados en pacientes pediátricos.

Prevención de la enfermedad por CMV en el trasplante

Pacientes adultos

En los receptores de un trasplante renal, la dosis recomendada es de 900 mg 1 vez al día, empezando en un plazo de 10 días después del trasplante y continuando hasta 200 días después del mismo.

En los pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos aparte del riñón, la dosis recomendada es de 900 mg 1 vez al día, empezando en un plazo de 10 días desde el trasplante y continuando hasta 100 días después del mismo.

Pacientes pediátricos

En pacientes pediátricos (desde el nacimiento) que sean receptores de un trasplante de un órgano sólido y corran el riesgo de sufrir una enfermedad por CMV, se recomienda una dosis de Valixa 1 vez al día en función del área de la superficie corporal (ASC) y el aclaramiento de creatinina (CrCL); la dosis se determina utilizando la fórmula de Schwartz (CrCLS) y se calcula mediante la siguiente ecuación:

Dosis pediátrica (en mg) = 7 × ASC × CrCLS (véanse a continuación la fórmula de Mosteller para calcular la superficie corporal y la fórmula de Schwartz para determinar el aclaramiento de creatinina). Si el aclaramiento de creatinina por el método de Schwartz es >150 ml/min/1,73 m^2, se utilizará en la ecuación un valor máximo de 150 ml/min/1,73 m^2.

$$Mosteller\ BSA\ (m^2) = \sqrt{\frac{Height\ (cm)\ x\ Weight\ (kg)}{3600}}$$

$$\text{ASC según la fórmula de Mosteller}\,(\text{m}^2) = \sqrt{\frac{\text{altura (cm)} \times \text{peso(kg)}}{3.600}}$$

$$Schwartz\ Creatinine\ Clearance\ (\ ml/min/1.73m^2\ ) = \frac{k\ x\ Height\ (\ cm\ )}{Serum\ Creatinine\ (\ mg/dl\ )}$$

$$\text{CrCL según la fórmula de Schwartz}\,(\text{ml / min / 1,73 m}^2) = \frac{\text{k} \times \text{altura (cm)}}{\text{creatinina sérica (mg / dl)}}$$

siendo k = 0,45* en los pacientes <2 años, 0,55 en los pacientes de sexo masculino de 2 a <13 años y en las pacientes de sexo femenino de 2-16 años y 0,7 en los pacientes de sexo masculino de 13-16 años. Consúltese la pauta posológica de los adultos para los pacientes mayores de 16 años.

- Los valores de k presentados se basan en el método de Jaffe para medir la creatinina sérica; quizá sea preciso corregirlos cuando se utilicen métodos enzimáticos.

- * En las subpoblaciones pertinentes es posible que también sea necesario reducir el valor de *k*.

En los pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal, la dosis recomendada (mg) administrada 1 vez al día (7 × ASC × CrCLS) debe instaurarse en el plazo de 10 días desde el trasplante y mantenerse hasta 200 días después del mismo.

En los pacientes pediátricos receptores de un trasplante de órgano sólido que no sea el riñón, la dosis recomendada (mg) administrada 1 vez al día (7 × ASC × CrCLS) debe instaurarse en el plazo de 10 días desde el trasplante y mantenerse hasta 100 días después del mismo.

Todas las dosis calculadas deben redondearse hasta los 25 mg siguientes para hallar la dosis efectivamente administrable. Si la dosis calculada sobrepasa los 900 mg, debe administrarse una dosis máxima de 900 mg. La solución oral es la formulación preferida, puesto que permite administrar la dosis calculada mediante la fórmula anterior; ahora bien, pueden utilizarse los comprimidos de Valixa si las dosis calculadas se hallan dentro de un margen del 10% de las dosis en comprimidos disponibles y si el paciente puede tragar los comprimidos. Por ejemplo, si la dosis calculada se sitúa entre 405 mg y 495 mg, puede tomarse un comprimido de 450 mg.

Se recomienda vigilar la concentración de creatinina sérica regularmente y considerar los cambios de estatura y peso del paciente, adaptando convenientemente la dosis durante el periodo de profilaxis.

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Pacientes pediátricos

La pauta posológica en los pacientes pediátricos sometidos a trasplantes de órganos sólidos se individualiza conforme a la función renal y el tamaño del paciente (v. *2.2 Posología y forma de administración*).

Ancianos

No se han determinado la seguridad ni la eficacia en esta población. ***No se han realizado estudios en adultos mayores de 65 años. Dado que el aclaramiento renal disminuye con la edad, Valixa se administrará a los pacientes ancianos considerando especialmente su estado renal (v. Tabla 1 y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales - Ancianos).***

Pacientes adultos con insuficiencia renal

Se vigilará estrechamente la concentración de creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina ***calculado***. La dosis debe ajustarse en los pacientes adultos en función del aclaramiento de creatinina, tal como se indica en las tablas 1 y 2 (v. *3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales* y *2.4 Advertencias y precauciones*).

Tabla 1 Dosis de Valixa en comprimidos en pacientes con insuficiencia renal

CrCL (ml/min)	Dosis de inducción de Valixa en comprimidos	Dosis de mantenimiento o prevención de Valixa en comprimidos
≥60	900 mg 2 v/d	900 mg 1 vez al día
40-59	450 mg 2 v/d	450 mg 1 vez al día
25-39	450 mg 1 vez al día	450 mg cada 2 días
10-24	450 mg cada 2 días	450 mg 2 veces por semana
<10	No recomendada	No recomendada

Tabla 2 Dosis de Valixa en polvo para solución oral en pacientes con insuficiencia renal

CrCL (ml/min)	Dosis de inducción de Valixa en solución oral	Dosis de mantenimiento o prevención de Valixa en solución oral
≥60	900 mg 2 v/d	900 mg 1 vez al día
40-59	450 mg 2 v/d	450 mg 1 vez al día
25-39	450 mg 1 vez al día	225 mg 1 vez al día
10-24	225 mg 1 vez al día	125 mg 1 vez al día
<10	200 mg (3 veces por semana después de la diálisis)	100 mg (3 veces por semana después de la diálisis)

La estimación del aclaramiento de creatinina se calcula a partir de la creatinina sérica mediante las siguientes fórmulas:

Hombres:

$$\frac{(140 - \text{edad [años]} \times \text{peso corporal [kg]})}{(72) \times (0{,}011 \times \text{creatinina sérica [micromol/L]})}$$

Mujeres:

0,85 × valor en hombres

Insuficiencia hepática

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Valixa en pacientes con insuficiencia hepática (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales, Insuficiencia hepática).

2.3 Contraindicaciones

Valixa está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al valganciclovir, al ganciclovir o a cualquiera de sus ***excipientes***.

2.4 Advertencias y precauciones

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Hipersensibilidad cruzada

Dada la semejanza de la estructura química del ganciclovir, el aciclovir y el valaciclovir, se puede producir una reacción de hipersensibilidad cruzada entre estos fármacos. Así pues, se debe actuar con cautela cuando se recete Valixa a pacientes con hipersensibilidad conocida al aciclovir o al penciclovir (o a sus profármacos: el valaciclovir y el famciclovir, respectivamente).

Mutagenicidad, teratogenicidad, carcinogenicidad, fecundidad y anticoncepción

En estudios en animales se observó que el ganciclovir es mutágeno, teratógeno, aspermatógeno y cancerígeno***, y que altera la fecundidad***. En consecuencia, se debe considerar que Valixa es potencialmente teratógeno y cancerígeno en el ser humano y que puede causar defectos congénitos y cáncer. ***Antes de comenzar el tratamiento con ganciclovir, se debe advertir a los pacientes de los riesgos para el feto e indicarles que deben utilizar métodos anticonceptivos.*** Valixa ***puede*** inhibir pasajera o permanentemente la espermatogénesis ***en el varón*** (v. *2.5.1 Embarazo,* ***2.5.3 Lactancia***, *2.6 Reacciones adversas,* ***3.3 Datos preclínicos sobre seguridad y 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación***).

Mielodepresión

Valixa debe usarse con precaución en pacientes con citopenias hemáticas preexistentes o con antecedentes de citopenia hemática relacionada con fármacos, así como en los pacientes que reciban radioterapia.

Se ha descrito la aparición de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, ***insuficiencia*** de médula ósea y anemia aplásica de carácter grave en pacientes tratados con Valixa (y ganciclovir). No debe iniciarse el tratamiento si la cifra absoluta de neutrófilos es <500/µl, el número de plaquetas es <25.000/µl o la concentración de hemoglobina es <8 g/dl (v. *2.2.1 Pautas posológicas especiales, 2.4 Advertencias y precauciones* y *2.6 Reacciones adversas*).

Se recomienda vigilar el hemograma y la cifra de plaquetas ***en todos los pacientes*** durante el tratamiento, ***sobre todo en los que presentan insuficiencia renal (v. 2.2.4 Pruebas de laboratorio)***.

En pacientes con leucopenia, neutropenia anemia o trombocitopenia de carácter grave, se recomienda el tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético, la interrupción del ***tratamiento*** o ambos (v. *2.6 Reacciones adversas*).

Uso con otros medicamentos

Se han descrito casos de convulsiones en pacientes tratados con imipenem-cilastatina y ganciclovir. Valixa no debe utilizarse junto con imipenem-cilastatina, salvo que los beneficios previstos superen a los riesgos (v. *2.4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Tanto la zidovudina como Valixa pueden provocar neutropenia y anemia. Es posible que algunos pacientes no toleren su administración concomitante en dosis plenas (v. *2.4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Dado que las concentraciones plasmáticas de didanosina pueden elevarse durante la coadministración con Valixa, es preciso vigilar estrechamente a los pacientes para detectar cuanto antes la aparición de reacciones adversas relacionadas con la didanosina (v. *2.4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

El uso concomitante de Valixa con otros fármacos mielodepresores o asociados a la insuficiencia renal puede hacer que se sumen sus efectos tóxicos (v. *2.4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco

No hay información disponible sobre el abuso y la dependencia con Valixa.

2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Con el tratamiento con Valixa, ganciclovir o ambos se han descrito casos de convulsiones, sedación, mareos o confusión. De producirse, tales efectos pueden afectar a actividades que requieren plena atención, como la conducción de vehículos y el uso de máquinas.

2.4.4 Pruebas de laboratorio

V. ***2.2.1 Pautas posológicas especiales*** **y** ***2.4.1 Advertencias y precauciones generales***

2.4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacológicas con Valixa

Valixa es el ***profármaco*** del ganciclovir, por lo que se esperan interacciones asociadas al ganciclovir.

Imipenem-cilastatina

Se han descrito casos de convulsiones en pacientes tratados simultáneamente con ganciclovir e imipenem-cilastatina, ***y no puede descartarse una interacción farmacodinámica entre ambos fármacos***. Estos fármacos no deben utilizarse concomitantemente, salvo que los beneficios previstos superen a los riesgos (v. *2.4 Advertencias y precauciones*).

Posibles interacciones farmacológicas

La toxicidad puede aumentar cuando se administra el ganciclovir ***/valganciclovir*** con otros fármacos mielodepresores o asociados a la insuficiencia renal. ***Entre estos se encuentran los***

análogos nucleosídicos (por ejemplo: zidovudina, didanosina, estavudina), los inmunodepresores (por ejemplo: ciclosporina, tacrolimús, micofenolato mofetilo), los antineoplásicos (por ejemplo: doxorubicina, vinblastina, vincristina, hidroxiurea) y los antiinfecciosos (trimetoprima/sulfamidas, dapsona, anfotericina B, flucitosina, pentamidina).
En consecuencia, sólo se planteará la administración concomitante de estos fármacos con el valganciclovir si los beneficios previstos superan a los riesgos (v. *2.4 Advertencias y precauciones*).

Zidovudina

Tanto la zidovudina como el ganciclovir pueden causar neutropenia y anemia; ***puede producirse una interacción farmacodinámica durante la administración concomitante de estos fármacos***, y es posible que algunos pacientes no toleren su administración concomitante en dosis plena (v. *2.4 Advertencias y precauciones*).

Didanosina

La concentración plasmática de didanosina aumentó sistemáticamente cuando se administró con ganciclovir ***i.v***. Con dosis i.v. de ganciclovir de 5 y 10 mg/kg/día, el ABC de la didanosina se elevó un 38-67%, ***lo que confirma que existe una interacción farmacocinética durante la administración concomitante de estos fármacos***. No se produjo un efecto significativo en las concentraciones de ganciclovir. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar cuanto antes posibles reacciones adversas de la didanosina ***(por ejemplo: pancreatitis)*** (v. *2.4 Advertencias y precauciones*).

Probenecid

La administración de probenecid con ganciclovir oral redujo el aclaramiento renal del ganciclovir en grado estadísticamente significativo (20%), lo que se tradujo en un aumento de la exposición también estadísticamente significativo (40%). Estos cambios podían explicarse por un mecanismo de interacción que implica la competición por la excreción tubular renal. Por esta razón, es necesario vigilar estrechamente a los pacientes tratados con probenecid y ***valganciclovir*** para detectar cuanto antes posibles reacciones adversas relacionadas con el ganciclovir.

2.5 Uso en poblaciones especiales

2.5.1 Embarazo

Con el valganciclovir no se han realizado estudios de toxicidad en la reproducción, dada su rápida y amplia transformación en ganciclovir. ***En estudios en animales, el ganciclovir se asoció a toxicidad en la reproducción y a teratogenicidad*** (v. *3.3.3 Trastornos de la fecundidad* y *3.3.4 Teratogenicidad*).

No se ha determinado la seguridad del uso de Valixa en mujeres embarazadas. ***Sin embargo, el ganciclovir atraviesa fácilmente la placenta humana por difusión.*** Valixa no debe

administrarse a las embarazadas, salvo que el beneficio previsto para la madre supere al riesgo para el feto.

A las mujeres en edad de procrear se les debe aconsejar que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento ***y durante al menos 30 días después*** de concluirlo. De igual modo, a los ***hombres sexualmente activos se les recomendará que utilicen condones durante el tratamiento con Valixa y durante al menos 90 días después de concluirlo, a no ser que se haya confirmado que su pareja no corre el riesgo de quedar embarazada*** (v. *2.4 Advertencias y precauciones* y *3.3.4 Teratogenicidad*).

2.5.2 Parto

No hay información disponible sobre el uso de Valixa durante el parto.

2.5.3 Lactancia

No se ha estudiado el desarrollo perinatal y posnatal con valganciclovir o ganciclovir, pero no cabe descartar la posibilidad de que el ganciclovir se excrete en la leche materna y provoque reacciones adversas graves en los lactantes. ***No se dispone de datos obtenidos en el ser humano, pero los datos de estudios en animales indican que el ganciclovir se excreta en la leche de ratas lactantes.*** Por consiguiente, se habrá de decidir entre suspender la lactancia materna o suspender el tratamiento, teniendo en cuenta el posible beneficio de Valixa para la madre.

2.5.4 Uso en pediatría

V. *2.1 Indicaciones terapéuticas, 2.2 Posología y forma de administración, Dosis habitual, Pacientes pediátricos, 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos, Pacientes pediátricos,* ***3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales*** y *3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia,* ***para obtener información sobre el uso en pediatría***.

2.5.5 Uso en geriatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Valixa en pacientes ancianos (v. *2.2.1. Pautas posológicas especiales* **y *3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales***).

2.5.6 Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal ha de ajustarse la dosis en función del aclaramiento de creatinina (v. *2.2.1 Pautas posológicas especiales* y *3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.5.7 Insuficiencia hepática

No se han determinado la seguridad ni la eficacia en esta población de pacientes (v. 2.2.1. Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

2.6 Reacciones adversas

2.6.1 Ensayos clínicos

Experiencia con Valixa

El valganciclovir es un profármaco del ganciclovir. Cuando se administra por vía oral, se convierte rápidamente en ganciclovir. Por consiguiente, cabe suponer que los conocidos efectos adversos asociados al ganciclovir se producirán también con Valixa. Todas las ***reacciones adversas*** observadas en los estudios clínicos de Valixa se habían observado anteriormente con el ganciclovir. ***Así pues, las reacciones adversas notificadas con el ganciclovir i.v. u oral o con el valganciclovir se incluyen en la tabla de reacciones adversas (v. tabla 3).***

En los pacientes tratados con valganciclovir/ganciclovir, las reacciones adversas más graves y frecuentes son las reacciones hemáticas, que consisten en la neutropenia, la anemia y la trombocitopenia.

Las frecuencias que se presentan en la tabla de reacciones adversas proceden de una población agrupada de pacientes (n = 1704) que recibieron tratamiento de mantenimiento con ganciclovir (GAN 1697, GAN 1653, 2304, GAN 1774, GAN 2226, AVI 034, GAN 041) o valganciclovir (WV1537, WV15705). Las únicas excepciones corresponden a la reacción anafiláctica, la agranulocitosis y la granulocitopenia, cuyas frecuencias proceden de la experiencia tras la comercialización. Las frecuencias se presentan como porcentajes y categorías de frecuencia del CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas), definidas así: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10 000 a <1/1000), muy rara (<1/10 000).

El perfil general de seguridad del ganciclovir/valganciclovir es concordante en las poblaciones de pacientes con infección por el VIH y de pacientes receptores de trasplantes, excepto en el caso del desprendimiento de retina, que solo se ha registrado en pacientes con retinitis citomegalovírica. Sin embargo, existen algunas diferencias de frecuencia de ciertas reacciones. El valganciclovir se asocia a un riesgo mayor de diarrea que el ganciclovir i.v. La pirexia, las infecciones por cándida, la depresión, la neutropenia grave (CAN <500/µl) y las reacciones cutáneas se han registrado con mayor frecuencia en los pacientes con infección por el VIH. La insuficiencia hepática y la insuficiencia renal se han registrado más frecuentemente en receptores de trasplantes de órganos.

Tabla 3 Frecuencia de reacciones adversas con el ganciclovir/valganciclovir notificadas en pacientes con infección por el VIH que recibían tratamiento de mantenimiento (*n* = 1704)

Reacción adversa (MedDRA) Clase de órgano, aparato o sistema	***Porcentaje***	***Categoría de frecuencia***
Infecciones e infestaciones		
Infecciones por cándida, incluida la candidiasis bucal	***22,42%***	***Muy frecuente***
Infección respiratoria de vías altas	***16,26%***	

Septicemia	***6,92%***	***Frecuente***
Gripe	***3,23%***	
Infección urinaria	***2,35%***	
Celulitis	***1,47%***	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	***26,12%***	***Muy frecuente***
Anemia	***19,89%***	
Trombocitopenia	***7,34%***	***Frecuente***
Leucopenia	***3,93%***	
Pancitopenia	***1,06%***	
Insuficiencia de médula ósea	***0,29%***	***Poco frecuente***
Anemia aplásica	***0,06%***	***Rara***
Agranulocitosis*	***0,02%***	
Granulocitopenia*	***0,02%***	
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	***1,12%***	***Frecuente***
Reacción anafiláctica*	***0,02%***	***Rara***
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	***12,09%***	***Muy frecuente***
Peso disminuido	***6,46%***	
Trastornos psiquiátricos		
Depresión	***6,69%***	***Frecuente***
Estado confusional	***2,99%***	
Ansiedad	***2,64%***	
Agitación	***0,59%***	***Poco frecuente***
Trastorno psicótico	***0,23%***	
Pensamiento anormal	***0,18%***	
Alucinaciones	***0,18%***	
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	***17,37%***	***Muy frecuente***
Insomnio	***7,22%***	***Frecuente***
Neuropatía periférica	***6,16%***	
Mareo	***5,52%***	
Parestesia	***3,58%***	
Hipoestesia	***2,58%***	
Convulsiones	***2,29%***	
Disgeusia (trastorno del gusto)	***1,35%***	
Temblor	***0,88%***	***Poco frecuente***
Trastornos oculares		

Desprendimiento de retina*	***8,04%***	***Frecuente***
Deterioro visual	***7,57%***	
Moscas volantes	***3,99%***	
Dolor ocular	***2,99%***	
Conjuntivitis	***1,58%***	
Edema macular	***1,06%***	
Trastornos del oído y del laberinto		
Dolor de oído	***1,17%***	***Frecuente***
Sordera	***0,65%***	***Poco frecuente***
Trastornos cardíacos		
Arritmias cardíacas	***0,47%***	***Poco frecuente***
Trastornos vasculares		
Hipotensión	***2,05%***	***Frecuente***
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	***18,31%***	***Muy frecuente***
Disnea	***11,80%***	
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	***34,27%***	***Muy frecuente***
Náuseas	***26,53%***	
Vómitos	***14,67%***	
Dolor abdominal	***10,97%***	
Estreñimiento	***8,39%***	***Frecuente***
Dispepsia	***4,81%***	
Flatulencia	***4,69%***	
Dolor en la zona superior del abdomen	***4,58%***	
Ulceración de la boca	***3,17%***	
Disfagia	***2,93%***	
Distensión abdominal	***2,29%***	
Pancreatitis	***1,64%***	
Trastornos hepatobiliares		
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	***3,58%***	***Frecuente***
Función hepática anormal	***3,23%***	
Aspartato-aminotransferasa elevada	***1,88%***	
Alanina-aminotransferasa elevada	***1,23%***	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Dermatitis	***11,80%***	***Muy frecuente***
Sudores nocturnos	***7,92%***	***Frecuente***
Prurito	***4,58%***	
Exantema	***2,52%***	

Alopecia	***1,29%***	
Sequedad cutánea	***0,94%***	***Poco frecuente***
Urticaria	***0,70%***	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	***4,46%***	***Frecuente***
Mialgia	***3,52%***	
Artralgia	***3,35%***	
Espasmos musculares	***2,99%***	
Trastornos renales y urinarios		
Disfunción renal	***2,52%***	***Frecuente***
Aclaramiento renal de creatinina reducido	***2,35%***	
Creatinina en sangre elevada	***1,88%***	
Insuficiencia renal	***0,76%***	***Poco frecuente***
Hematuria	***0,70%***	
Trastornos del sistema reproductor y de la mama		
Infertilidad masculina	***0,23%***	***Poco frecuente***
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia	***33,51%***	***Muy frecuente***
Fatiga	***18,96%***	
Reacción en el lugar de la inyección	***6,98%***	***Frecuente***
Dolor	***5,81%***	
Escalofríos	***5,40%***	
Malestar general	***2,11%***	
Astenia	***2,00%***	
Dolor torácico	***0,88%***	***Poco frecuente***

**** El desprendimiento de retina solo se ha registrado en pacientes con sida tratados por padecer una retinitis citomegalovírica.***
***** Las frecuencias de estas reacciones adversas proceden de la experiencia tras la comercialización.***

Descripción de determinadas reacciones adversas

Neutropenia

No se puede predecir el riesgo de neutropenia basándose en el número de neutrófilos antes de instaurar el tratamiento. La neutropenia suele ocurrir durante la primera o la segunda semana del tratamiento de inducción. La cifra de neutrófilos generalmente se normaliza en un plazo de 2 a 5 días después de retirar el fármaco o reducir su dosis (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Trombocitopenia

Los pacientes con una cifra inicial de plaquetas baja (<100 000/ml) tienen un riesgo elevado de presentar trombocitopenia. Los pacientes con inmunodepresión yatrógena secundaria al tratamiento con inmunodepresores tienen mayor riesgo de trombocitopenia que los pacientes con sida (v. 2.4 Advertencias y precauciones). La trombocitopenia grave puede asociarse a hemorragias potencialmente mortales.

Influencia de la duración del tratamiento o de la indicación en las reacciones adversas

La neutropenia grave (CAN <500/µl) se observa más frecuentemente en los pacientes con retinitis citomegalovírica (16%) que siguen tratamiento con valganciclovir que en los pacientes con trasplante de órganos sólidos tratados con valganciclovir o con ganciclovir oral. En los pacientes que recibieron valganciclovir o ganciclovir oral hasta el día 100 después del trasplante, la incidencia de neutropenia grave fue del 5% y del 3%, respectivamente, mientras que en los pacientes que recibieron valganciclovir hasta el día 200 después del trasplante la incidencia de neutropenia grave fue del 10%.

En comparación con los pacientes con retinitis citomegalovírica, se observó un mayor aumento de la creatinina sérica en los receptores de trasplantes de órganos sólidos tratados hasta el día 100 o el día 200 después del trasplante tanto con valganciclovir como con ganciclovir oral. Sin embargo, la alteración de la función renal es una característica más frecuente en los pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos.

El perfil general de seguridad de Valixa no varió al ampliar la profilaxis hasta 200 días en los receptores de trasplante renal de alto riesgo. La leucopenia se notificó con una incidencia ligeramente mayor en el grupo de tratamiento durante 200 días, mientras que la incidencia de neutropenia, anemia y trombocitopenia fue similar en ambos grupos.

Pacientes pediátricos

Se ha estudiado Valixa en 179 pacientes pediátricos receptores de trasplantes de órganos sólidos ***que corrían*** el riesgo de presentar una enfermedad por el CMV (edad: de 3 semanas a 16 años) y en 133 neonatos con enfermedad congénita por el CMV (edad: 2-31 días); la duración de la exposición al ganciclovir fue de 2-200 días (v. *3.1.2 Estudios clínicos/Eficacia*.

El perfil general de seguridad fue similar en los pacientes pediátricos y en los adultos. La neutropenia también se notificó con una incidencia ligeramente mayor en los dos estudios pediátricos, en comparación con los adultos, aunque la neutropenia y los eventos adversos infecciosos generalmente no se correlacionaron en las poblaciones pediátricas.

En pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal, la prolongación de la exposición al valganciclovir hasta 200 días no se asoció a un aumento de la incidencia de eventos adversos.

Infección congénita por CMV

La infección congénita por CMV no es una indicación aprobada de Valixa. Sin embargo, en estudios realizados en neonatos y lactantes con infección congénita por CMV se obtuvieron datos de seguridad en esta población de pacientes. Los estudios indican que la seguridad de Valixa y Cymevene parece concordar con el perfil de seguridad del valganciclovir/ganciclovir conocido. La principal reacción adversa es la neutropenia. En un estudio, 9 de 24 sujetos (38%) presentaron una neutropenia de grado 3 o 4 durante el tratamiento con ganciclovir (fue preciso suspender el tratamiento en un paciente). La mayoría de los eventos pudieron controlarse manteniendo el tratamiento antivírico. El crecimiento (perímetro cefálico, peso y estatura) de todos los neonatos, que contaban con determinaciones del crecimiento registradas, aumentó con el tiempo en este estudio no comparativo. Los eventos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento que se asociaron al valganciclovir oral fueron la neutropenia, la anemia, la disfunción hepática y la diarrea; todos ellos se observaron más frecuentemente en el grupo del placebo. Los únicos eventos adversos graves relacionados con el tratamiento fueron la neutropenia y la anemia; ambos fueron más frecuentes en el grupo del placebo. En cada momento de valoración, no se observaron diferencias estadística o clínicamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en lo que respecta al crecimiento (valor medio del perímetro cefálico, peso y estatura) a lo largo del tiempo.

La seguridad y la eficacia del Valganciclovir en infección congénita o neonatal por Citomegalovirus no han sido establecidas.

2.6.1.1 Alteraciones analíticas

Las alteraciones analíticas notificadas en los pacientes adultos ***con retinitis citomegalovírica y*** en los receptores de trasplantes de órganos sólidos tratados con valganciclovir hasta el día 100 después del trasplante se enumeran en la tabla 4. La incidencia de alteraciones analíticas fue comparable cuando se amplió la profilaxis hasta 200 días en los pacientes de alto riesgo receptores de un trasplante renal.

Las alteraciones analíticas notificadas en pacientes pediátricos receptores de trasplantes de órganos sólidos se enumeran en la tabla 5. La incidencia de neutropenia grave (CAN <500/µl) fue mayor en pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal tratados hasta el día 200 que en los pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal tratados hasta el día 100 y mayor que en los pacientes adultos receptores de un trasplante renal tratados hasta el día 100 o el día 200.

Tabla 4 Alteraciones analíticas en pacientes adultos

Alteraciones analíticas	**Pacientes con retinitis citomegalovírica**	**Pacientes con trasplante de órganos sólidos (administración hasta el día 100 después del trasplante)**	
	Valganciclovir (*n* = 370)	**Valganciclovir (*n* = 244)**	**Ganciclovir oral (*n* = 126)**
	%	**%**	**%**
Neutropenia (CAN/µl)			
<500	16	5	3
500 - <750	17	3	2
750 - <1000	17	5	2
Anemia (hemoglobina, g/dl)			
<6,5	7	1	2
6,5 - <8,0	10	5	7
8,0 - <9,5	14	31	25
Trombocitopenia (plaquetas/µl)			
<25000	3	0	2
25000 - <50000	5	1	3
50000 - <100000	21	18	21
Creatinina sérica (mg/dl)			
>2,5	2	14	21
>1-5 - 2,5	11	45	47

Tabla 5 Alteraciones analíticas en pacientes pediátricos receptores de trasplantes de órganos sólidos

Alteraciones analíticas	**Valganciclovir en pacientes pediátricos receptores de trasplantes de órganos sólidos**	
	Administración hasta 100 días después del trasplante *n* = 63	**Administración hasta 200 días después del trasplante *n* = 56**
	%	**%**
Neutropenia (CAN/µl)		
<500	5	30
500 - <750	8	7
750 - <1000	5	11
Anemia (hemoglobina, g/dl)		
<6,5	0	0
6,5 - <8,0	14	5
8,0 - <9,5	38	29
Trombocitopenia (plaquetas/µl)		
<25000	0	0
25000 - <50000	10	0
50000 - <100000	3	4
Creatinina sérica (mg/dl)		

Alteraciones analíticas	Valganciclovir en pacientes pediátricos receptores de trasplantes de órganos sólidos	
>2,5	2	5
>1,5 - 2,5	11	20

2.6.2 Poscomercialización

V. 2.6.1 Reacciones adversas, Tabla 3.

Los eventos adversos notificados tras la comercialización son similares a los observados en los estudios clínicos con Valixa y ganciclovir/***valganciclovir***.

2.7 Sobredosis

Experiencia con el valganciclovir ***y con el ganciclovir intravenoso***

Es previsible que una sobredosis de valganciclovir también pueda incrementar la toxicidad renal (v. *2.4 Advertencias y precauciones* y *2.2 Posología y forma de administración*).

Se han descrito casos de sobredosis con ganciclovir i.v. ***—algunos con desenlace mortal—*** en ensayos clínicos y en la experiencia desde la comercialización. La mayoría de los pacientes presentaron uno o más de los siguientes eventos adversos:

- Toxicidad hemática: ***mielodepresión, incluidas*** la pancitopenia, la aplasia medular, la leucopenia, la neutropenia y la granulocitopenia.
- ***Hepatotoxicidad: hepatitis, disfunción hepática.***
- Toxicidad renal: empeoramiento de la hematuria en un paciente con disfunción renal preexistente, insuficiencia renal aguda, concentración de creatinina elevada.
- Toxicidad gastrointestinal: dolor abdominal, diarrea, vómitos.
- Neurotoxicidad: temblor ***generalizado***, convulsiones

La hemodiálisis y la hidratación pueden resultar útiles para reducir las concentraciones plasmáticas en caso de sobredosis de valganciclovir (v. *3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales*).

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

3.1.1 Mecanismo de acción

El valganciclovir es un L-valil-éster (profármaco) del ganciclovir, que, cuando se administra por vía oral, se transforma rápidamente en ganciclovir por la acción de estearasas intestinales y hepáticas. El ganciclovir es un análogo sintético de la 2'-desoxiguanosina, que inhibe la replicación de los virus herpéticos *in vitro* e *in vivo*. Los virus humanos sensibles son los siguientes: citomegalovirus (CMV) humano, virus del herpes simple de los tipos 1 y 2, virus

del herpes humano de los tipos 6, 7 y 8, virus de Epstein-Barr, virus de la varicela-zoster y virus de la hepatitis B.

En las células infectadas por CMV, la proteína-cinasa vírica UL97 fosforila inicialmente al ganciclovir y lo convierte en monofosfato de ganciclovir. A continuación, las cinasas celulares lo fosforilan y producen trifosfato de ganciclovir, que después se metaboliza lentamente en el interior de las células. Este efecto se ha demostrado en células infectadas por virus del herpes simple y por el CMV humano, con una semivida de 18 horas y de 6-24 horas, respectivamente, tras la eliminación del ganciclovir extracelular. Dado que la fosforilación depende en gran medida de la cinasa vírica, la del ganciclovir tiene lugar preferentemente en las células infectas por el virus.

La actividad virostática del ganciclovir obedece a la inhibición de la síntesis del ADN vírico por: a) la inhibición competitiva de la incorporación del trifosfato de desoxiguanosina al ADN por la polimerasa del ADN vírico, y b) la incorporación del trifosfato de ganciclovir al ADN vírico, lo que detiene total o casi totalmente la elongación del ADN vírico. La CI_{50} antivírica típica frente al CMV *in vitro* suele oscilar entre 0,08 μM (0,02 μg/ml) y 14 μM (3,5 mg/ml).

Clínicamente, se ha demostrado el efecto antivírico de Valixa en el tratamiento de pacientes con sida que sufrían retinitis citomegalovírica de reciente diagnóstico (ensayo clínico WV15376). La eliminación del CMV disminuyó desde el 46% (32/69) de los pacientes al comienzo del estudio al 7% (4/55) tras 4 semanas de tratamiento con Valixa.

3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia

Pacientes adultos

Tratamiento de la retinitis citomegalovírica

Se han realizado estudios clínicos de Valixa en pacientes con sida y retinitis citomegalovírica. En el tratamiento de inducción de la retinitis citomegalovírica, se ha demostrado que la eficacia de Valixa es comparable a la del ganciclovir i.v.

A los pacientes con retinitis citomegalovírica de reciente diagnóstico de un estudio se los asignó aleatoriamente al tratamiento de inducción con Valixa o con ganciclovir i.v. Al cabo de 4 semanas, la proporción de pacientes con progresión de la retinitis citomegalovírica era idéntica en ambos grupos.

Después del tratamiento de inducción, los pacientes de este estudio recibieron tratamiento de mantenimiento con Valixa en una dosis de 900 mg/día. La duración media (mediana) del tiempo transcurrido entre la aleatorización y la progresión de la retinitis citomegalovírica en el grupo que recibió Valixa como tratamiento de inducción y como tratamiento de mantenimiento fue de 226 y 160 días, respectivamente; en el grupo que recibió ganciclovir i.v. como tratamiento de inducción y Valixa como tratamiento de mantenimiento fue de 219 y 125 días, respectivamente.

Con Valixa, la exposición sistémica al ganciclovir es similar a la alcanzada con las dosis recomendadas de ganciclovir i.v., cuya eficacia en el tratamiento de la retinitis citomegalovírica está demostrada. Se ha evidenciado que existe una correlación entre el ABC del ganciclovir y el tiempo transcurrido hasta la progresión de la retinitis citomegalovírica.

Prevención de la enfermedad por CMV en el trasplante

Se ha realizado un estudio con doble enmascaramiento (doble ciego) y doble simulación, con tratamiento comparativo activo, en pacientes sometidos a trasplante de corazón, hígado o riñón con gran riesgo de padecer una enfermedad por CMV (donante seropositivo y receptor seronegativo [D+/R-]), que recibieron Valixa (900 mg 1 vez al día) o ganciclovir oral (1.000 mg 3 veces al día), empezando la administración en el plazo de 10 días desde el trasplante y manteniéndola hasta el día 100 después del trasplante. Según la valoración de un comité de evaluación independiente, la incidencia de enfermedad por CMV (síndrome citomegalovírico + citomegalovirosis histoinvasora) durante los 6 primeros meses después del trasplante fue del 12,1% en el grupo de Valixa (n = 239) y del 15,2% en el grupo de ganciclovir oral (n = 125). La mayoría de los casos tuvieron lugar tras concluir la profilaxis (día 100 después del trasplante); en general, los casos en el grupo de valganciclovir se produjeron después que en el grupo de ganciclovir oral. La incidencia de rechazo agudo durante los 6 primeros meses fue del 29,7% en los pacientes asignados aleatoriamente al valganciclovir y del 36,0% en el grupo del ganciclovir oral.

Se ha llevado a cabo un estudio con doble enmascaramiento, comparativo con placebo, en 326 receptores de un trasplante renal con alto riesgo de enfermedad por CMV (D+/R-) para evaluar la eficacia y la seguridad de la ampliación de la profilaxis anticitomegalovírica con Valixa de 100 días a 200 días después del trasplante. Se asignó aleatoriamente a los pacientes, en una proporción 1:1, al tratamiento con Valixa en comprimidos (900 mg 1 vez al día) comenzando en el plazo de 10 días desde el trasplante hasta el día 200 después del trasplante o bien hasta el día 100 después del trasplante y a continuación placebo durante 100 días.

Se ha demostrado que la ampliación de la profilaxis anticitomegalovírica con Valixa hasta el día 200 después del trasplante tiene, en comparación con la administración hasta 100 días después del trasplante, mayor efecto preventivo de la infección citomegalovírica en el plazo de los 12 primeros meses después del trasplante en pacientes receptores de un trasplante renal de alto riesgo.

En la tabla 6 se muestra la proporción de pacientes que desarrollaron una enfermedad por CMV en los 12 primeros meses después del trasplante.

Tabla 6 Porcentaje de pacientes receptores de un trasplante renal con enfermedad por el CMV[1] (población ITT de 12 meses)

	Valganciclovir 900 mg 1 vez al día 100 días	**Valganciclovir 900 mg 1 vez al día 200 días**	***p* (prueba de Cochran-Mantel-Haenszel)**
Pacientes con enfermedad por CMV presunta o confirmada[2]	71/163 (43,6%)	36/155 (23,2%)	0,0001
Pacientes con enfermedad por CMV confirmada	60/163 (36,8%)	25/155 (16,1%)	<0,0001

[1] Se define la enfermedad por CMV como un síndrome citomegalovírico o una citomegalovirosis histoinvasora.
[2] Una enfermedad por CMV confirmada es un caso clínicamente confirmado de enfermedad por CMV. Se supuso que un paciente presentaba una enfermedad por CMV si no contaba con una evaluación a las 52 semanas o si no se había confirmado la enfermedad por CMV antes de este momento de valoración.

La tasa de supervivencia del injerto 12 meses después del trasplante fue del 98,2% (160/163) con el régimen de 100 días y del 98,1% (152/155) con el de 200 días. La incidencia de rechazo agudo demostrado por biopsia 12 meses después del trasplante fue del 17,2% (28/163) con el régimen de 100 días y del 11,0% (17/155) con el de 200 días.

Pacientes pediátricos

Prevención de la enfermedad por CMV en el trasplante

El polvo para solución oral de valganciclovir se ha estudiado en cinco ensayos clínicos sin enmascaramiento y multicéntricos en pacientes pediátricos receptores de trasplantes de órganos sólidos.

En tres de ellos se evaluaron sólo la farmacocinética y la seguridad del valganciclovir oral en pacientes (desde el nacimiento hasta 16 años de edad) receptores de trasplantes de órganos sólidos que necesitaban profilaxis anticitomegalovírica (v. *3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales*). En un estudio se incluyó a 20 receptores de trasplante hepático con una mediana de edad de 2 años (de 6 meses a 16 años), que recibieron una dosis única de valganciclovir al día durante 2 días consecutivos. En un segundo estudio se incluyó a 26 receptores de trasplante renal con una mediana de edad de 12 años (1-16 años), que recibieron dosis múltiples de valganciclovir en 2 días consecutivos. En el tercer estudio participaron 14 receptores de trasplante hepático con una mediana de edad de 13 semanas (de 3 semanas a 125 días), que recibieron una dosis única de valganciclovir al día durante 2 días consecutivos.

Los otros dos estudios evaluaron, como medida de la eficacia, la aparición de enfermedad por CMV después de la profilaxis con valganciclovir hasta 100 días y hasta 200 días después del trasplante usando el algoritmo posológico pediátrico que se describe en el apartado *2.2 Posología y forma de administración*. En un estudio en receptores de trasplantes de órganos sólidos se incluyó a 63 pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal, hepático o cardíaco con una mediana de edad de 9 años (de 4 meses a 16 años), que recibieron dosis diarias de valganciclovir por espacio de hasta 100 días. No se notificó ningún acontecimiento por CMV que se ajustara a la definición de enfermedad por CMV. Se

notificaron eventos por CMV en 7 pacientes durante el estudio; en 3 de ellos no fue preciso ajustar la dosis del fármaco del estudio o administrar tratamiento, por lo que no se consideró que fueran clínicamente significativos (v. *2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos* y *3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales*). En el segundo estudio en receptores de trasplantes de órganos sólidos participaron 57 pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal, con una mediana de edad de 12 años (1-16 años), que recibieron dosis diarias de valganciclovir por espacio de hasta 200 días. No se notificó ningún acontecimiento por CMV que se ajustara a la definición de enfermedad por CMV. Aunque en 4 pacientes se notificaron acontecimientos por CMV, uno no pudo confirmarse en el laboratorio central y uno de los tres acontecimientos restantes no requirió tratamiento y, por lo tanto, no se consideró que fuera clínicamente significativo (v. *2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos*).

Infección congénita por CMV

En dos estudios se analizaron la eficacia y la seguridad del ganciclovir, del valganciclovir o de ambos en neonatos y lactantes con infección congénita sintomática por CMV; los pacientes recibieron hasta 6 semanas o 6 meses de tratamiento. La dosis de valganciclovir que se determinó en el primer estudio y que se aplicó en el segundo estudio fue de 2 dosis diarias de Valixa en solución oral en función del peso, según la siguiente ecuación: Dosis (mg) = 16 mg/kg.

La eficacia se evaluó usando variables de valoración pertinentes, como los desenlaces relativos a la audición, los desenlaces relativos al desarrollo neurológico y las correlaciones de la carga vírica del CMV en la sangre con las concentraciones plasmáticas de ganciclovir y la audición (v. *2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos*).

3.1.3 Resistencia vírica

Tras la administración prolongada de valganciclovir puede desarrollarse resistencia vírica al ganciclovir por selección de mutaciones, o bien en el gen de la cinasa vírica (UL97), responsable de la monofosforilación del ganciclovir, o bien en el gen de la polimerasa vírica (UL54). Las mutaciones de UL97 surgen antes y más frecuentemente que las mutaciones de UL54. Los virus con mutaciones en el gen UL97 son resistentes al ganciclovir solamente; las sustituciones asociadas a la resistencia al ganciclovir que se han notificado con más frecuencia son M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S y C603W. Virus con mutaciones en el gen UL54 puede presentar resistencia cruzada a otros antivíricos que actúan en la polimerasa vírica, y viceversa. Las sustituciones de aminoácidos en UL54 que confieren resistencia cruzada al ganciclovir y al cidofovir suelen localizarse en los dominios exonucleasa y en la región V, mientras que las sustituciones de aminoácidos que confieren resistencia cruzada al foscarnet son diversas, pero se concentran en las regiones II (codón 696-742) y III (codón 805-845) y entre ellas.

Pacientes adultos

Tratamiento de la retinitis citomegalovírica

El análisis genotípico de cepas de CMV en leucocitos polimorfonucleares aisladas en 148 pacientes con retinitis citomegalovírica que participaron en un estudio clínico ha evidenciado mutaciones en el gen UL97 en el 2,2%, 6,5%, 12,8% y 15,3% al cabo de 3, 6, 12 y 18 meses, respectivamente, de tratamiento con valganciclovir.

Prevención de la enfermedad por CMV en el trasplante

Se ha estudiado la resistencia mediante el análisis genotípico del CMV en muestras de leucocitos polimorfonucleares obtenidas 1) el día 100 (final de la profilaxis farmacológica del estudio) y 2) hasta 6 meses después del trasplante en los casos de sospecha de enfermedad por CMV. De los 245 pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con valganciclovir, el día 100 había 198 muestras para el análisis, que no reveló ninguna mutación asociada a la resistencia al ganciclovir. En los pacientes del grupo comparativo que recibieron ganciclovir oral se detectaron 2 mutaciones asociadas a la resistencia al ganciclovir en las 103 muestras analizadas (1,9%).

De los 245 pacientes del grupo del valganciclovir, se analizaron muestras de 50 pacientes con presunta enfermedad por CMV, pero no se detectó ninguna mutación asociada a la resistencia. De los 125 pacientes del grupo comparativo de ganciclovir, se analizaron muestras de 29 pacientes con presunta enfermedad por CMV y se detectaron 2 mutaciones asociadas a la resistencia, lo que equivale a una incidencia de resistencia del 6,9%.

La resistencia se evaluó en un estudio que amplió la profilaxis de la infección por el CMV con valganciclovir de 100 días a 200 días después del trasplante en adultos receptores de un trasplante renal con gran riesgo de sufrir una enfermedad por CMV (D+/R-) (v. *3.1.2 Estudios clínicos/Eficacia*). En 5 sujetos del grupo tratado hasta el día 100 después del trasplante y 4 sujetos del grupo tratado hasta el día 200 después del trasplante que satisficieron los criterios analíticos de resistencia se detectaron conocidas sustituciones de aminoácidos asociadas a la resistencia al ganciclovir. En 6 sujetos, se detectaron en pUL97 las siguientes sustituciones de aminoácidos asociadas a la resistencia: grupo de tratamiento hasta el día 100: A440V, M460V, C592G; grupo de tratamiento hasta el día 200: M460V, C603W. En 3 sujetos se detectaron en pUL54 las siguientes sustituciones de aminoácidos asociadas a la resistencia: grupo de tratamiento hasta el día 100: E315D; grupo de tratamiento hasta el día 200: E315D, P522S. En general, la detección de conocidas sustituciones de aminoácidos asociadas a la resistencia al ganciclovir fue más frecuente en los pacientes durante el tratamiento profiláctico que después de concluirlo (durante el tratamiento: 5/12 [42%]; después del tratamiento: 4/58 [7%]). La posibilidad de que exista resistencia vírica debe considerarse en pacientes que muestren una respuesta clínica deficiente o en pacientes con excreción vírica persistente durante el tratamiento.

3.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas del valganciclovir se han estudiado en pacientes VIH-positivos y CMV-positivos, en pacientes con sida y retinitis citomegalovírica, y en pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos.

Los parámetros determinantes de la exposición al ganciclovir formado a partir del valganciclovir son la biodisponibilidad y la función renal. La biodisponibilidad del ganciclovir formado a partir del valganciclovir es comparable en todos los grupos de pacientes estudiados (tanto adultos como pacientes pediátricos). La exposición sistémica al ganciclovir en los receptores de un trasplante de corazón, riñón o hígado fue similar tras la administración oral de valganciclovir, de acuerdo con el algoritmo posológico para pacientes adultos con disfunción renal y el algoritmo de administración en pacientes pediátricos (v. *2.2 Posología y forma de administración*).

La proporcionalidad entre la dosis y el ABC del ganciclovir tras la administración de valganciclovir en dosis de 450-2625 mg se ha demostrado únicamente en condiciones de administración con alimentos.

3.2.1 Absorción

El valganciclovir es un profármaco del ganciclovir; se absorbe bien en el tubo digestivo y se metaboliza rápidamente en la pared intestinal y el hígado convirtiéndose en ganciclovir. La biodisponibilidad del ganciclovir formado a partir de la administración oral de valganciclovir es del 60% aproximadamente. La exposición sistémica al valganciclovir es transitoria y baja; los valores del $ABC_{0\text{-}24\ h}$ y la $C_{máx}$ se hallan en torno al 1% y el 3%, respectivamente, de los registrados con el ganciclovir.

Cuando el valganciclovir se administró junto con alimentos en la dosis recomendada de 900 mg, aumentaron los valores medios tanto del $ABC_{0\text{-}24\ h}$ (30% aproximadamente) como de la $C_{máx}$ (14% aproximadamente) del ganciclovir. Por consiguiente, se recomienda administrar Valixa junto con alimentos (v. *2.2 Posología y forma de administración*).

3.2.2 Distribución

Dada la rápida conversión del valganciclovir en ganciclovir, no se ha determinado la unión del ***valganciclovir*** a las proteínas. Tras la administración i.v. del ganciclovir, el volumen de distribución en el estado de equilibrio fue de 0,680 ± 0,161 l/kg. ***En lo que respecta al ganciclovir i.v., el volumen de distribución se correlaciona con el peso corporal, siendo los valores del volumen de distribución en el estado de equilibrio de 0,54-0,87 l/kg. El ganciclovir penetra en el líquido cefalorraquídeo. La unión a las proteínas plasmáticas fue del 1-2% a concentraciones de ganciclovir de 0,5 y 51 µg/ml.***

3.2.3 Metabolismo

El valganciclovir se hidroliza rápidamente, convirtiéndose en ganciclovir. No se han detectado otros metabolitos. ***El ganciclovir no se metaboliza en grado significativo.***

3.2.4 Eliminación

Tras la administración de valganciclovir por vía oral, el fármaco se hidroliza rápidamente a ganciclovir. El ganciclovir se elimina de la circulación general mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. En pacientes con función renal normal, más del 90% del ganciclovir administrado por vía i.v. se recuperó sin metabolizar en la orina en un plazo de 24 horas. En pacientes con función renal normal, las concentraciones

plasmáticas de ganciclovir después de alcanzar el nivel máximo tras la administración de valganciclovir disminuyen con una semivida de 0,4-2,0 h.

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Prevención de la enfermedad por CMV en el trasplante

La farmacocinética del ganciclovir después de administrar el valganciclovir se caracterizó usando un modelo FC poblacional basado en los datos de 4 estudios realizados en pacientes pediátricos de 3 semanas a 16 años de edad receptores de trasplantes de órganos sólidos. Se pudieron evaluar los datos FC de 119 de los 123 pacientes que participaron en el estudio. Los pacientes de estos estudios recibieron dosis intravenosas diarias de ganciclovir para alcanzar una exposición equivalente a la de una dosis i.v. de 5 mg/kg para adultos (peso de referencia: 70 kg) o dosis orales de valganciclovir para alcanzar una exposición equivalente a la de una dosis de 900 mg para adultos.

El modelo indicó que en el aclaramiento influyen el peso y el aclaramiento de creatinina, mientras que el peso influyó en los volúmenes de distribución central y periférico (v. *2.2 Posología y forma de administración, Pacientes pediátricos*).

La media de la $C_{máx}$, el ABC y la semivida del ganciclovir por edad y tipo de órgano en los estudios que utilizaron el algoritmo posológico pediátrico se presentan en la tabla 7, y están en consonancia con las estimaciones en pacientes adultos receptores de trasplantes de tumores sólidos.

Tabla 7 Resumen de los valores medios calculados con el modelo (± DE) de la farmacocinética del ganciclovir en pacientes pediátricos por edad

Subgrupo de trasplante	**Parámetro FC**	**Grupo de edad**			
		Receptores de trasplante cardíaco <4 meses de edad		**Receptores de trasplantes de órganos sólidos de 4 meses a 16 años**	
		<4 meses (*n* = 14)	**4 meses a ≤2 años (*n* = 2)**	**>2 años a <12 años (*n* = 12)***	**≥12 años (*n* = 19)**
Riñón	$ABC_{0\text{-}24\ h}$ (µg·h/ml)	**---**	65,2 (16,6)	55,0 (11,9)	50,0 (11,6)
(*n* = 33)	$C_{máx}$ (µg/ml)	**---**	10,0 (0,04)	8,74 (2,49)	7,85 (2,10)
	$t_{1/2}$ (h)	**---**	3,10 (0,59)	4,40 (1,41)	5,67 (1,06)
		---	**4 meses a ≤2 años (*n* = 9)**	**>2 años a <12 años**	**≥12 años (*n* = 2)**

Subgrupo de trasplante	**Parámetro FC**	**Grupo de edad**			
		Receptores de trasplante cardíaco <4 meses de edad		**Receptores de trasplantes de órganos sólidos de 4 meses a 16 años**	
				(*n* = 6)	
Hígado	$ABC_{0-24\ h}$ (µg·h/ml)	**---**	69,4 (35,4)	58,4 (6,18)	35,6 (2,76)
(*n* = 17)	$C_{máx}$ (µg/ml)	**---**	11,7 (3,59)	9,35 (2,33)	5,55 (1,34)
	$t_{1/2}$ (h)	**---**	2,72 (1,32)	3,61 (0,80)	4,50 (0,25)
		<4 meses (*n* = 14)	**4 meses a ≤2 años (*n* = 6)**	**>2 años a <12 años (*n* = 2)**	**≥12 años (*n* = 4)**
Corazón	$ABC_{0-24\ h}$ (µg·h/ml)	68,1(19,8)†	56,3 (23,2)	60,0 (19,3)	61,2 (26,0)
(*n* = 26)	$C_{máx}$ (µg/ml)	10,5 (3,35)	8,22 (2,44)	12,5 (1,02)	9,50 (3,34)
	$t_{1/2}$ (h)	2,00 (0,19)	3,60 (1,73)	2,62 (0,65)	5,05 (0,70)

***** Un paciente recibió un trasplante de riñón y otro de hígado. El perfil farmacocinético de este paciente no se ha incluido en esta tabla, toda vez que no se pudo determinar si los efectos observados correspondían al trasplante de riñón, al de hígado o a ninguno de los dos.
† *n* = 18 observaciones, 3 pacientes contribuyeron con más de un valor.

Enfermedad congénita por CMV

La farmacocinética del ganciclovir tras administrar valganciclovir se evaluó también en 2 estudios en 133 neonatos de 2-31 días de edad con enfermedad citomegalovírica congénita sintomática.

En el primer estudio, todos los pacientes recibieron 6 mg/kg de ganciclovir i.v. 2 veces al día. A continuación se les administró valganciclovir oral; la dosis de polvo para solución oral de valganciclovir fue de 14-20 mg/kg 2 veces al día. Con una dosis de 16 mg/kg de valganciclovir en polvo para solución oral 2 veces al día la exposición al ganciclovir fue comparable a la de una dosis de 6 mg/kg de ganciclovir i.v. 2 veces al día en neonatos; la exposición al ganciclovir también fue similar a la obtenida con la dosis eficaz para adultos de 5 mg/kg por vía i.v. En el segundo estudio, todos los pacientes recibieron polvo para solución oral de valganciclovir en una dosis de 16 mg/kg 2 veces al día durante 6 semanas; posteriormente, 96 de 109 pacientes incluidos en el estudio fueron asignados aleatoriamente a recibir valganciclovir o placebo durante 6 meses.

La media del $ABC_{0\text{-}12\,h}$ del ganciclovir tras la administración oral de una dosis de valganciclovir fue de aproximadamente 23,2 µg·h/ml (equivalente a un $ABC_{0\text{-}24\ h}$ de 46,4 µg·h/ml) en el primer estudio. En el segundo estudio la exposición fue similar

Ancianos

No se han realizado investigaciones de la farmacocinética del valganciclovir o del ganciclovir en adultos mayores de 65 años. Sin embargo, dado que el valganciclovir es un profármaco del ganciclovir, y como el ganciclovir se excreta principalmente por vía renal y el aclaramiento renal disminuye con la edad, puede esperarse una disminución del aclaramiento corporal total del ganciclovir y una prolongación de la semivida del ganciclovir en los ancianos (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales).

Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética del ganciclovir cuando se administra una dosis oral única de 900 mg de valganciclovir se evaluó en 24 individuos con insuficiencia renal por lo demás sanos.

Tabla 8: Parámetros farmacocinéticos del ganciclovir cuando se administra una dosis oral única de 900 mg de Valixa en comprimidos a pacientes con diversos grados de insuficiencia renal

Estimación del aclaramiento de creatinina (ml/min)	*N*	*Aclaramiento aparente (ml/min) Media ± DE*	*$ABC_{últ}$ (µg·h/ml) Media ± DE*	*Semivida (horas) Media ± DE*
51-70	*6*	*249 ± 99*	*49,5 ± 22,4*	*4,85 ± 1,4*
21-50	*6*	*136 ± 64*	*91,9 ± 43,9*	*10,2 ± 4,4*
11-20	*6*	*45 ± 11*	*223 ± 46*	*21,8 ± 5,2*
≤10	*6*	*12,8 ± 8*	*366 ± 66*	*67,5 ± 34*

Una función renal decreciente comportó un descenso del aclaramiento de ganciclovir formado a partir de su precursor, el valganciclovir, con el aumento correspondiente de la semivida terminal. Por tanto, es necesario ajustar la dosis en pacientes con la función renal menoscabada (v. *2.2.1 Pautas posológicas especiales* y *2.4 Advertencias y precauciones*).

Pacientes hemodializados

El ganciclovir puede eliminarse fácilmente mediante hemodiálisis. Los datos obtenidos durante la hemodiálisis intermitente en pacientes a los que se administró valganciclovir mostraron una estimación del aclaramiento mediante diálisis de 138 ml/min ± 9,1% (N = 3) y una estimación de la semivida intradiálisis de 3,47 h (N = 6).

El 55% del ganciclovir se eliminó durante una sesión de diálisis de 3 horas.

Pacientes con trasplante hepático estables

En un estudio sin enmascaramiento, cruzado, de 4 vías (*N* = 28), se estudió la farmacocinética del ganciclovir procedente del valganciclovir en ***pacientes*** receptores de trasplante hepático estables. Tras administrar una dosis única de 900 mg de valganciclovir con alimentos, la biodisponibilidad del ganciclovir formado a partir del valganciclovir fue del 60% aproximadamente. El $ABC_{0\text{-}24\ h}$ del ganciclovir fue comparable al hallado tras administrar una dosis de 5 mg/kg de ganciclovir i.v. a ***pacientes*** receptores de un trasplante de hígado.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético ni se han obtenido datos farmacocinéticos poblacionales en pacientes con insuficiencia hepática que reciban tratamiento con valganciclovir.

Pacientes con fibrosis quística

En un estudio farmacocinético de fase I, se evaluó la exposición sistémica al ganciclovir en el estado de equilibrio en receptores de un trasplante pulmonar con o sin fibrosis quística (n = 31) que recibieron 900 mg/día de Valixa como parte de la profilaxis posterior al trasplante. El estudio indicó que la fibrosis quística no influyó de manera estadísticamente significativa en la exposición sistémica media general al ganciclovir en los receptores de un trasplante pulmonar. La exposición al ganciclovir en receptores de un trasplante pulmonar fue comparable a la que demostró ser eficaz en la prevención de la enfermedad por el CMV en receptores de trasplantes de otros órganos sólidos.

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

3.3.1 Carcinogenicidad

El valganciclovir y el ganciclovir fueron mutágenos en células de linfoma de ratón y clastógenos en células de mamífero. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en un estudio del ganciclovir que mostraban la carcinogenicidad de este fármaco en el ratón. El ganciclovir es un posible carcinógeno.

3.3.2 Mutagenicidad

El valganciclovir y el ganciclovir fueron mutágenos en células de linfoma de ratón y clastógenos en células de mamífero.

3.3.3 Trastornos de la fecundidad

En los animales, el ganciclovir provoca infertilidad y es teratógeno.

Con el valganciclovir no se han realizado estudios de toxicidad en la reproducción, dada su rápida y amplia transformación en ganciclovir. A este respecto, la misma advertencia es válida para ambos fármacos (v. *2.4 Advertencias y precauciones*).

Teniendo en cuenta la aspermatogenia observada en estudios en animales tras la exposición sistémica al ganciclovir en concentraciones inferiores a las terapéuticas, se considera probable que el ganciclovir (y el valganciclovir) inhiban la formación de espermatozoides en el hombre.

3.3.4 Teratogenicidad

En los animales, el ganciclovir es teratógeno.

Con el valganciclovir no se han realizado estudios de toxicidad en la función reproductora, dada su rápida y amplia transformación en ganciclovir. A este respecto, la misma advertencia es válida para ambos fármacos (v. *2.4 Advertencias y precauciones*).

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Conservación

Comprimidos *recubiertos*:

Los comprimidos deben conservarse a temperatura ambiente (15-30 °C).

Polvo para reconstituir a solución oral

Polvo para reconstituir a solución oral

No conservar a una temperatura superior a 30°C.

Solución reconstituida

Después de la reconstitución con agua purificada, no debe utilizarse la solución más de 49 días.

La solución reconstituida debe conservarse en el refrigerador (2-8 °C).

4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Incompatibilidades

No procede.

Estabilidad

Los comprimidos no deben romperse ni triturarse. Se considera que Valixa es potencialmente teratógeno y cancerígeno para el ser humano, por lo que se debe actuar con precaución al manipular comprimidos rotas o el polvo para solución oral de Valixa (v. *2.4 Advertencias y precauciones*). Se evitará el contacto directo de las comprimidos rotas o trituradas, el polvo para solución o la solución reconstituida con la piel o las mucosas. En caso de contacto, se lavará la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos deben enjuagarse a fondo con agua estéril, o con agua corriente si no se dispusiera de agua estéril.

Se recomienda que un farmacéutico prepare la solución oral de Valixa antes de entregar el producto al paciente. ***Se recomienda utilizar guantes desechables durante la reconstitución***

y al limpiar la superficie externa del frasco, el tapón y la mesa después de la reconstitución.

Preparación de la solución

1 Mida 91 ml de agua purificada en una probeta graduada.
2 Retire el cierre a prueba de niños y vierta el agua en el frasco. Agite el frasco cerrado hasta que el polvo esté disuelto.
3 Retire el cierre a prueba de niños e inserte el adaptador en el cuello del frasco.
4 Coloque de nuevo el cierre a prueba de niños de manera que el frasco quede herméticamente cerrado. De este modo, quedará bien ajustado el adaptador del frasco y los niños no podrán abrirlo.
5 Anote en la etiqueta del frasco la fecha de caducidad de la solución reconstituida. (El período de validez de la solución reconstituida es de 49 días. La solución reconstituida debe conservarse en el refrigerador [2-8 °C]).

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «VEN» en el envase.

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica, y utilícense los sistemas de recogida disponibles localmente.

4.3 Presentación

Comprimidos recubiertos de 450 mg	60
Frasco con 12 g de polvo para reconstituir a solución oral, un adaptador del frasco y 2 dispensadores orales.	1

Información de Septiembre de 2016

CDS 8.0

	FICHA TÉCNICA VANCOMICINA CÁPSULAS	CÓDIGO	SVMA01/02-TDS
		VERSIÓN	1
		PÁGINA	1 de 8

NOMBRE COMERCIAL	VANEOTIK® 125 mg CÁPSULAS VANEOTIK® 250 mg CÁPSULAS

1. GENERALIDADES

PRINCIPIO ACTIVO	Vancomicina.		VIDA ÚTIL	18 meses	
FORMA FARMACÉUTICA	Cápsula dura	CONCENTRACIÓN Y COMPOSICIÓN	Cada cápsula de **VANEOTIK® 125 mg** contiene: Vancomicina Clorhidrato..... (equivalente a 125 mg de Vancomicina). Excipientes..... c.s.p. Cada cápsula de **VANEOTIK® 250 mg** contiene: Vancomicina Clorhidrato..... (equivalente a 250 mg de Vancomicina). Excipientes..... c.s.p.		
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Oral	LÍNEA DE TRATAMIENTO	Antiinfeccioso	CÓDIGO ATC	J01XA01

LISTA DE EXCIPIENTES	Polietilenglicol 6000 Cápsula dura de gelatina (gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro).
INCOMPATIBILIDADES	Ninguna conocida.
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Conservar a una temperatura inferior a 30 °C, en su empaque original.

TIPO DE PRODUCTO		PRODUCTO ESTÉRIL	PRODUCTO IMPORTADO	ORIGEN	
Medicamento Control Especial	☐	Si ☐	Si √	Biológico	☐
Medicamento Vital No Disponible	☐	No √	No ☐	Químico	√

2. PRESENTACIÓN COMERCIAL

PRESENTACIÓN COMERCIAL	- Plegadiza con 3 blísteres x 10 cápsulas de color gris y azul Ø= (125 mg). - Plegadiza con 3 blísteres x 10 cápsulas de color azul y lavanda c/u (250 mg).		CONTIENE INSERTO	Si No	√ ☐
MATERIAL DE ENVASE	Blíster en PVC/PE/ACLAR® y lámina de aluminio.				
MATERIAL DE EMPAQUE	Maule calibre 16	DIMENSIONES (Largo x ancho x alto)	88 x 30 x 62 mm (125 mg) 100 x 33 x 70 mm (250 mg)		
MATERIAL DE EMBALAJE	Cartón corrugado				
CÓDIGO DE BARRAS DEL PRODUCTO	7709633148003 (125 mg) 7709375983941 (250 mg)	IUM	1V1018771000 100 (125 mg) 1V1018781000 100 (250 mg)		

Elaboró:	Revisó:	Aprobó:
Director Técnico 06/09/2021	Director Médico 10/09/2021	Director Médico 10/09/2021

3. REGISTRO SANITARIO

No. REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2019M-0019400 (125 mg) INVIMA 2019M-0019371 (250 mg)	MODALIDAD Fabricar y Vender Importar y Vender Importar, Semielaborar y Vender Importar, Envasar y Vender Semielaborar y Vender	☐ ☐ ☐ ☐ ☐
FECHA VIGENCIA DEL REGISTRO	21/11/2024 (125 mg) 07/11/2024 (250 mg)		
IMPORTADOR	HB Human BioScience S.A.S.		
TITULAR	HB Human BioScience S.A.S.	FABRICANTE/ PAÍS	Strides Shasun Limited / India

INDICACIONES	VANEOTIK® está indicado en el tratamiento de enterocolitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* y enterocolitis por *Staphylococcus* meticilino resistente.
POSOLOGÍA Y ADMINISTRACION	**Adultos.** *Clostridium difficile* asociada con diarrea: 125 mg solución oral, 4 veces al día por 10 días. Enterocolitis: 500 mg a 2 g, vía oral/ día, dividido entre 3 a 4 tomas al día. Máxima dosis: 2g./día. Duración de la terapia: 7 a 10 días. En pacientes pediátricos nunca sobrepasar mas de 2 g diarios. **Neonatos.** Inicialmente administrar 15 mg/Kg, seguido de 10 mg/Kg cada 12 horas en neonatos de menos de 1 semana de edad, y 10 mg/Kg cada 8 horas en neonatos de 1 semana a 1 mes de edad.
CONTRAINDICACIONES	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	**Ototoxicidad** Se han notificado casos de ototoxicidad, incluyendo daños en la rama auditiva del octavo nervio craneal y sordera permanente, vértigo, mareos y tinnitus. En la mayoría de los casos se trataba de pacientes con insuficiencia renal, pacientes que recibían una dosis elevada o un tratamiento intravenoso prolongado, pacientes con pérdida de audición preexistente o aquellos que recibían otros fármacos ototóxicos de forma concomitante. La ototoxicidad se ha asociado potencialmente con concentraciones de vancomicina en suero o en sangre de 80-100 mcg/mL, pero ha ocurrido con concentraciones tan bajas como 25 mcg/mL. La ototoxicidad puede ser transitoria o permanente; la sordera puede progresar a pesar del cese de la terapia. No se recomienda en pacientes con pérdida auditiva previa; si se considera necesario su uso en estos pacientes, reducir la dosis. Las pruebas de la función auditiva pueden minimizar el riesgo de ototoxicidad durante el tratamiento con vancomicina. Además, se recomiendan determinaciones regulares de las concentraciones de vancomicina en suero o en sangre en pacientes con función renal límite y en aquellos >60 años de edad.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	Si se produce tinnitus, suspender la vancomicina. **Nefrotoxicidad** Se ha notificado nefrotoxicidad, incluyendo aumento de las concentraciones de BUN o creatinina sérica, presencia de cilindros hialinos y granulares y albúmina en la orina, uremia fatal y nefritis intersticial aguda. Se ha notificado con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia renal, en pacientes que reciben dosis elevadas o un tratamiento intravenoso prolongado, o en aquellos que reciben otros fármacos nefrotóxicos de forma concomitante. La nefrotoxicidad se asocia generalmente con concentraciones de vancomicina en suero o en sangre de 80-100 mcg/mL, pero ha ocurrido con concentraciones tan bajas como 25 mcg/mL. Utilizar con precaución en pacientes con función renal alterada. Realizar periódicamente análisis de orina y pruebas de función renal durante el tratamiento. **Efectos hematológicos** Se han notificado raramente neutropenia, eosinofilia y trombocitopenia. La neutropenia puede ocurrir 7 días después del inicio de la terapia o después de una dosis total de >25 g y puede ser rápidamente reversible tras la interrupción del fármaco. Controlar periódicamente los recuentos de leucocitos en los pacientes que reciben un tratamiento prolongado y en los que reciben un tratamiento concomitante con medicamentos que pueden causar neutropenia. **Aumento de la absorción sistémica** Aunque normalmente no se absorbe de forma apreciable en el tracto gastrointestinal, pueden producirse concentraciones séricas de vancomicina clínicamente importantes después de múltiples dosis orales o orales en pacientes con diarrea y colitis activa asociada a C. difficile, especialmente en aquellos con insuficiencia renal. Puede producirse una absorción sistémica clínicamente importante de vancomicina en algunos pacientes que reciben vancomicina oral y que tienen trastornos inflamatorios de la mucosa intestinal. Esto puede aumentar el riesgo de reacciones adversas, particularmente en aquellos con insuficiencia renal. Considerar la posibilidad de controlar las concentraciones séricas de vancomicina en pacientes con perfil de función renal y/o colitis. **Selección y uso de antiinfecciosos** Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los fármacos y mantener la eficacia de la vancomicina y otros antibacterianos, utilizar solo para el tratamiento o la prevención de infecciones que se haya comprobado o se sospeche fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. **Enterococos y estafilococos resistentes a la Vancomicina** Se han notificado enterococos resistentes a la vancomicina con una frecuencia cada vez mayor y existe la preocupación de que aumente la posibilidad de que aparezcan cepas resistentes a la vancomicina de otras bacterias grampositivas (por ejemplo, S. aureus).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	Dado que el uso de vancomicina es un factor de riesgo constante de colonización o infección por enterococos resistentes a la vancomicina, se recomienda un uso prudente del fármaco. Se recomienda que la vancomicina se reserve para el tratamiento de infecciones graves causadas por bacterias grampositivas resistentes a los antiinfecciosos β-lactámicos; el tratamiento de infecciones bacterianas grampositivas en pacientes con hipersensibilidad grave a los antiinfecciosos β-lactámicos; la profilaxis en determinados pacientes con alto riesgo de endocarditis bacteriana, tal como recomienda la AHA; el tratamiento de la diarrea asociada a *C. difficile* que es grave o potencialmente mortal o que no responde al metronidazol oral; y para la profilaxis perioperatoria de procedimientos quirúrgicos importantes que implican la implantación de materiales o dispositivos protésicos (p. ej., procedimientos cardíacos y vasculares y reemplazo total de cadera) en instituciones con una alta tasa de *S. aureus* resistente a la oxacilina (resistente a la meticilina) o *S. epidermidis*. Se desaconseja el uso de la vancomicina en todas las demás situaciones, incluido el tratamiento de la colitis asociada a *C. difficile* cuando el metronidazol sería eficaz; el tratamiento empírico de rutina para los pacientes neutropénicos febriles; la descontaminación selectiva del tracto gastrointestinal; la erradicación de la colonización por SARM; la profilaxis de rutina en pacientes sometidos a cirugía; la profilaxis de rutina en pacientes sometidos a DPCA o hemodiálisis; la profilaxis sistémica o local (p. ej., profilaxis sistémica o local (por ejemplo, bloqueo de antibióticos) para la infección o colonización de catéteres intravasculares centrales o peritoneales permanentes; profilaxis de rutina en neonatos de muy bajo peso; uso para la aplicación o irrigación tópica; uso para el tratamiento de infecciones causadas por organismos grampositivos susceptibles a los antiinfecciosos β-lactámicos, y en respuesta a un único cultivo de sangre positivo para estafilococos coagulasa-negativos si otros cultivos de sangre extraídos en el mismo período de tiempo son negativos (es decir, es probable la contaminación del hemocultivo con flora cutánea). *Advertencia sobre excipiente:* VANCOTIAS contiene etanol(alcohol), por lo que puede producir ardor.
4. DATOS CLÍNICOS	
INTERACCIONES	Se debe vigilar de cerca a los pacientes que reciben de manera concomitante o secuencial otros medicamentos ototóxicos o nefrotóxicos, como anfotericina B, aminoglucósidos, bacitracina, polimixina B, colistina, estreptomicina, cisplatino.
REACCIONES ADVERSAS	Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se definen mediante la convención MedDRA de frecuencias y la base de datos de clasificación de órganos del sistema. Muy frecuentes (≥ 1/10); Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100); Raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000); Muy raras (<1/10.000), no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

REACCIONES ADVERSAS

Clasificación de órganos del Sistema	
Frecuencia	**Reacción adversa**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Neutropenia reversible*, agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas*
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Pérdida transitoria o permanente de la audición*
Raras	Vértigo, tinnitus*, mareo
Trastornos cardiacos	
Muy raras	Paro cardiaco
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Disminución de la presión arterial
Rara	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea, estridor
Trastornos gastrointestinales	
Raras	Náusea
Muy raras	Enterocolitis pseudomembranosa
No conocida	Vómito, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuente	Enrojecimiento de la parte superior del cuerpo ("síndrome del hombre rojo"), exantema e inflamación de la mucosa, prurito, urticaria
Muy raras	Dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET), dermatosis vesicular lineal IgA*

REACCIONES ADVERSAS

No conocida	Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)
Trastornos renales y urinarios	
Frecuente	Insuficiencia renal, manifestada inicialmente por el incremento de creatinina y urea séricas.
Rara	Nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda.
No conocida	Necrosis tubular aguda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:	
Frecuente	Fiebre por medicamentos, escalofríos, Dolor y espasmo muscular en el pecho y los músculos de la espalda
Rara	Fiebre inducida por fármacos, escalofríos, dolor y espasmo muscular de los músculos del pecho y la espalda.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

La neutropenia reversible generalmente comienza tras una semana o más del inicio de la terapia intravenosa o después de una dosis total de al menos 25 g.

Durante una perfusión rápida o poco tiempo después pueden ocurrir reacciones anafilácticas/anafilactoides que incluyen hipotensión. Las reacciones disminuyen cuando se detiene la administración, generalmente entre 20 minutos y varias horas. La vancomicina intravenosa se debe perfundir lentamente. Al presentarse puede producir necrosis después de una inyección intramuscular.

El tinnitus, posiblemente antes del inicio de la pérdida de audición, se debe considerar como una indicación para [illegible]

La ototoxicidad se ha notificado ocasionalmente en pacientes que recibieron altas dosis, o en aquellos que recibieron tratamiento concomitante con otro medicamento ototóxico como un aminoglucósido, o en aquellos que tenían una reducción preexistente de la función renal o de la audición.

Población pediátrica

El perfil de seguridad es generalmente homogéneo entre los niños y pacientes adultos. La nefrotoxicidad se ha descrito en niños, por lo general, en asociación con otros agentes nefrotóxicos como aminoglucósidos.

USO EN FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

No se ha podido confirmar la seguridad de su aplicación durante el embarazo ni su influencia sobre la fertilidad. No obstante, la vancomicina penetra en la placenta y no se puede excluir el riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad embrionaria o neonatal, por tal motivo solo se debe administrar VANEOTIK® en embarazadas tras una exhaustiva evaluación de riesgos y beneficios.

USO EN FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA	La vancomicina pasa a la leche materna, por lo tanto, se recomienda su administración durante la lactancia solamente cuando otros antibióticos no hayan demostrado ser eficaces, en los lactantes pueden producirse trastornos de la flora intestinal con diarreas, colonia de blastomicetos y posiblemente también una sensibilización. Efectos teratogénicos: Los ensayos realizados en animales no han presentados indicios de efectos teratogénicos.
SOBREDOSIS	En caso de sobredosis se recomienda tratamiento de soporte con especial control de la función renal. La eliminación de vancomicina mediante diálisis es deficiente, así que se sugiere la hemofiltración y hemoperfusión con resinas de polisulfona o carbón activado, lográndose así eliminar hasta un 35% de vancomicina. En el manejo de la sobredosis se debe considerar la posibilidad de acumulación del fármaco, las interacciones entre fármacos o una farmacocinética especial en un paciente determinado.
EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR O MANIPULAR MAQUINARIAS	La capacidad de concentración y reacción del paciente puede verse afectada ante un efecto adverso como el mareo o vértigo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	La vancomicina es un antibiótico glicopeptídico derivado del microorganismo *Amycolatopsis orientalis*, que por vía oral es activa frente a *Clostridium difficile* (cepas implicadas en la colitis pseudomembranosa) y *Staphylococcus aureus*. El efecto bactericida de la vancomicina se logra por inhibición de la biosíntesis de la pared celular, además de alterar la permeabilidad de la membrana celular bacteriana y la síntesis de ARN.
PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS	La vancomicina administrada por vía oral por lo general no se incorpora a la circulación sistémica. Luego de suministrar vancomicina en dosis múltiples para tratar la colitis pseudomembranosa, es poco frecuente que se alcancen concentraciones en suero susceptibles de ser medidas, pero cabe la posibilidad de que se produzcan acumulaciones cuando coinciden trastornos renales. La concentración fecal de vancomicina tras administración oral en sujetos normales es superior a 100 mg/kg en la mayoría de las muestras, cuando se administran dosis de 250 mg cada ocho horas, hasta completar siete días. La concentración sanguínea no resulta detectable y la recuperación por orina es inferior a 0,02%. Con dosis de 2 g al día se encontraron altas concentraciones en heces (> 3.100 mg/kg) y muy bajas concentraciones séricas (< 1 mg/l) en pacientes con función renal normal, que padecían colitis pseudomembranosa.
TOXICIDAD	No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la vancomicina. No se ha observado capacidad mutagénica en las pruebas habituales de laboratorio. Por otro lado, después de una larga experiencia con el uso de la vancomicina en humanos, no se han detectado efectos carcinogénicos ni mutagénicos. Por el mismo motivo, tampoco es probable que la vancomicina afecte a la fertilidad.

6. DESCRIPCIÓN DEL ATC

Grupo anatómico J: antiinfecciosos de uso sistémico
Subgrupo terapéutico J01: antibacterianos de uso sistémico
Subgrupo farmacológico J01X: otros antibacterianos
Subgrupo químico J01XA: antibacterianos glicopéptidos

7. OBSERVACIONES

Bibliografía:
Información oficial emitida por el fabricante, Strides Shasun Limited.
Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios / Centro de Información de Medicamentos CIMA.