R.D. Nº 630 2017-DIGEMID/DPF/UFPF/MINSA

RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 23 ENE. 2017

VISTOS, el expediente N° 16-103617-1 e INFORME N° 030-2016-DIGEMID-DAUS-CENAFyT/MINSA del 23 de diciembre del 2016, sobre seguridad de medicamentos que contienen **FLUOROQUINOLONAS DE ADMINISTRACIÓN SISTÉMICA**;

CONSIDERANDO:

Que, con RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 8156-SS/DIGEMID/DAS/ERPF del 07 de julio del 2009, se dispuso que los titulares de los registros sanitarios de las especialidades farmacéuticas registradas con FLUOROQUINOLONAS (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino, esparfloxacino, gatifloxacino, pefloxacino) deben modificar los insertos en los apartados de advertencias y precauciones, según lo señalado en el INFORME N° 067-2008-DIGEMID-DAUM-FCEPI y FCVG-MINSA;

Que, las fluoroquinolonas son la única clase de agentes antimicrobianos de uso clínico que son inhibidores directos de la síntesis de ADN bacteriano. Las fluoroquinolonas inhiben dos enzimas bacterianas, ADN girasa y la topoisomerasa IV, que tienen funciones esenciales y diferentes en la replicación del ADN, ocasionando daños en el ADN bacteriano y la posterior muerte celular bacteriana. Es por ello que, las fluoroquinolonas se consideran agentes bactericidas. Varias fluoroquinolonas han sido retiradas del mercado: Grepafloxacino: retirado del mercado a nivel mundial por el fabricante en 1999, debido a los eventos cardíacos adversos. Esparfloxacino: retirado de la mayoría de los países en 2001, debido principalmente a la falta de ventas.Trovafloxacino: retirado a nivel mundial entre 1999 y 2000, debido al riesgo de toxicidad hepática. Gatifloxacino: retirado de la mayoría de los países en 2006 o más tarde debido a una mayor frecuencia de hipoglucemia e hiperglucemia en comparación con otras fluoroquinolonas comercializadas. Gatifloxacino en gotas oftálmicas siguen estando disponibles. Norfloxacino: retirado del mercado de los Estados Unidos en 2014 por razones comerciales;

Que, las fluoroquinolonas sistémicas, se asocian con un mayor riesgo de tendinitis y ruptura del tendón en todos los grupos de edad. El riesgo de desarrollar tendinitis y rotura del tendón, asociado al uso de fluoroquinolona, es mayor en los adultos mayores (por lo general mayores de 60 años de edad), los individuos que reciben corticosteroides de forma concomitante, y los receptores de riñón, corazón o pulmón. Otros factores que pueden aumentar de forma independiente el riesgo de ruptura del tendón incluyen la actividad física extenuante, insuficiencia renal y trastornos de los tendones anteriores, tales como la artritis reumatoide. La tendinitis y ruptura del tendón han sido reportadas en pacientes tratados con fluoroquinolonas que no tenían ningún factor de riesgo para este tipo de reacciones adversas. La tendinitis y ruptura del tendón, asociado al uso de fluoroquinolona, involucran con mayor frecuencia al tendón de Aquiles, reportándose también en el hombro, mano, bíceps, pulgar y otros sitios de los tendones. La tendinitis o rotura del tendón puede ocurrir en cuestión de horas o días después de iniciar fluoroquinolonas, o tan largo como varios meses después de la finalizar el tratamiento pudiendo ocurrir de forma bilateral. Las fluoroquinolonas sistémicas deben evitarse en pacientes que tienen un historial de trastornos de los tendones o han sufrido una tendinitis o ruptura del tendón. Las fluoroquinolonas, están asociadas con reacciones adversas graves discapacitantes y potencialmente irreversibles, que pueden presentarse juntas,

R.D. Nº 630 2017-DIGEMID/DPF/UFPF/MINSA

incluyendo tendinitis y ruptura del tendón, neuropatía periférica, y efectos sobre el SNC. Suspender y evitar el uso de las fluoroquinolonas en pacientes con estas reacciones adversas graves. Reservar el uso de fluoroquinolonas para los pacientes que no tienen opciones de tratamiento alternativo para una exacerbación aguda de la bronquitis crónica o sinusitis aguda. Las fluoroquinolonas, pueden agravar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis, por lo que debe evitarse su uso en pacientes con historia conocida de la miastenia gravis;

Que, en mayo del presente año, la FDA emitió un comunicado de seguridad advirtiendo de las reacciones adversas graves relacionadas con el uso de medicamentos antibacterianos a base de fluoroquinolonas, ya que por lo general los riesgos superan los beneficios para los pacientes con sinusitis, bronquitis e infecciones del tracto urinario sin complicaciones, para los que existen otras opciones de tratamiento. En el caso de los pacientes con estos padecimientos, las fluoroquinolonas deben reservarse para aquellos que no tienen otra opción alternativa de tratamiento. La FDA realizó una revisión y determinó que las fluoroquinolonas, cuando se usan de manera sistémica (ya sea en forma de comprimidos, cápsulas o inyecciones), están relacionadas con graves reacciones adversas discapacitantes y potencialmente irreversibles que pueden presentarse juntas. Estas reacciones adversas pueden involucrar los tendones, los músculos, las articulaciones, los nervios y el sistema nervioso central. Entre las acciones adoptadas por la FDA, se exigió la actualización de la información farmacológica y de la guía para el paciente de todos los medicamentos antibacterianos a base de fluoroquinolonas para que reflejen esta nueva información de seguridad. Entre las recomendaciones emitidas por la FDA, para minimizar el riesgo asociado al uso de fluoroquinolonas, se mencionan: los pacientes deben comunicar inmediatamente a su profesional de la salud si experimentan reacciones adversas graves mientras toman fluoroquinolonas. Algunos indicios y síntomas de efectos secundarios graves son dolor de tendones, articulaciones y músculos; una sensación punzante o de "hormigueo"; confusión; y alucinaciones. Los pacientes deben hablar con su profesional de la salud si tienen alguna pregunta o inquietud. Los profesionales de la salud deben suspender el tratamiento sistémico con fluoroquinolonas de inmediato si un paciente presenta reacciones adversas graves, y cambiar a un medicamento antibacteriano sin fluoroquinolonas para completar su curso de tratamiento;

Que, la FDA presenta la información de la ficha técnica válida para el producto LEVAQUIN (Levofloxacino). La información ha sido revisada en julio del 2016, y muestra las siguientes actualizaciones en las secciones de: Indicaciones: Infecciones de Tracto Urinario No Complicadas: LEVAQUIN está indicado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario no complicado (leve a moderada) debido a Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae y Staphylococcus saprophyticus. Debido a que las fluoroquinolonas, incluyendo LEVAQUIN, se han asociado con reacciones adversas graves y para algunos pacientes la infección del tracto urinario no complicado es autolimitada, reserve LEVAQUIN para el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas en pacientes que no tienen otra alternativa de tratamiento. Exacerbación Bacteriana Aguda de la Bronquitis Crónica: LEVAQUIN está indicado para el tratamiento de la exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica (EBABC) por Staphylococcus aureus susceptible a la meticilina, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae o Moraxella catarrhalis. Debido a que las fluoroquinolonas, incluyendo LEVAQUIN, se han asociado con reacciones adversas graves y para algunos pacientes la EBABC es autolimitada, reserve LEVAQUIN para el tratamiento de EBABC en pacientes que no tienen opciones alternativas de tratamiento. Sinusitis Bacteriana Aguda: Regímenes de tratamiento de 5 días y 10-14 días: LEVAQUIN está indicado para el tratamiento de la sinusitis bacteriana aguda (SBA) por Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae o Moraxella catarrhalis. Debido a que las fluoroquinolonas,

incluido LEVAQUIN, se han asociado con reacciones adversas graves y para algunos pacientes el SBA es autolimitado, reserve LEVAQUIN para el tratamiento del SBA en pacientes que no tienen opciones alternativas de tratamiento. Advertencias y Precauciones: Reacciones Adversas Graves y Potencialmente Irreversibles incluyendo Tendinitis y Ruptura del Tendón, Neuropatía Periférica y Efectos del Sistema Nervioso Central: Las fluoroquinolonas, incluyendo LEVAQUIN, se han asociado con reacciones adversas serias, potencialmente irreversibles, de diferentes sistemas corporales que pueden ocurrir juntas en el mismo paciente. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen tendinitis, rotura del tendón, artralgia, mialgia, neuropatía periférica y efectos en el sistema nervioso central - SNC (alucinaciones, ansiedad, depresión, insomnio, dolores de cabeza severos y confusión). Estas reacciones pueden ocurrir dentro de unas horas o semanas después de iniciar LEVAQUIN. Los pacientes de cualquier edad o sin factores de riesgo preexistentes han experimentado estas reacciones adversas. Suspenda LEVAQUIN inmediatamente en los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave. Además, evite el uso de fluoroquinolonas, incluyendo LEVAQUIN, en pacientes que han experimentado cualquiera de estas reacciones adversas graves asociadas con fluoroquinolonas;

Que, la agencia de alta vigilancia sanitaria de Canadá (Health Canada), presenta la siguiente información actualizada a mayo del 2016, para la ficha técnica del producto APO-CIPROFLOX (Clorhidrato de ciprofloxacino), en las secciones de: Precauciones: ruptura de tendones de hombro, mano y de Aquiles que requirieron reparación quirúrgica o resultaron en incapacidad prolongada en pacientes que recibieron quinolonas, incluyendo clorhidrato de ciprofloxacino. APO-CIPROFLOX debe interrumpirse si el paciente experimenta dolor, inflamación o ruptura de un tendón. Los pacientes deben descansar y abstenerse de hacer ejercicio hasta que el diagnóstico de tendinitis o rotura del tendón se haya excluido con confianza. El riesgo de desarrollar tendinitis asociada a la fluoroquinolona y la ruptura del tendón se incrementa aún más en pacientes mayores de 60 años de edad, en pacientes que toman corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. Los factores, además de la edad y el uso de corticosteroides, que pueden aumentar de forma independiente el riesgo de ruptura del tendón incluyen la actividad física extenuante, insuficiencia renal y trastornos del tendón previos como la artritis reumatoide. Tendinitis y ruptura del tendón también se han producido en pacientes que toman fluoroquinolonas y que no tienen los factores de riesgo mencionados anteriormente. La ruptura del tendón puede ocurrir durante o después de la terminación de la terapia. Se han notificado casos que ocurren hasta varios meses después de finalizar el tratamiento. APO-CIPROFLOX debe interrumpirse si el paciente experimenta dolor, hinchazón, inflamación o ruptura de un tendón. Se debe aconsejar a los pacientes que descansen al primer signo de tendinitis o ruptura del tendón, y que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica para cambiar a un fármaco antimicrobiano que no sea quinolona. APO-CIPROFLOX no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de enfermedad o trastorno de tendones relacionados con el tratamiento previo con quinolona;

Que, en julio del 2016, la revista Clinical Case Reports, publicó un caso reporte de un paciente de sexo masculino de 47 años de edad sin comorbilidades médicas y que corría 5 millas por día. El paciente se presentó al servicio de emergencias con dolor de rodilla bilateral e incapacidad para caminar; asimismo, informó haber caído repentinamente mientras bajaba las escaleras, debido al desarrollo de dolor agudo en la rodilla. Posteriormente, fue incapaz de levantarse. Dos semanas antes de la presentación, el paciente fue tratado por una infección pulmonar adquirida en la comunidad con ciprofloxacino (dosis no ajustada de 500 mg cada 12 h). El examen físico mostró rodillas inflamadas, una rótula elevada (confirmado mediante radiografía), una abertura debajo de los polos inferiores, y una incapacidad para extender activamente las rodillas;

R.D. Nº 630 2017-DIGEMID/DPF/UFPF/MINSA

determinándose la rotura espontánea del tendón rotuliano bilateral. Se realizó un procedimiento quirúrgico con un posterior programa de rehabilitación, observándose que luego de 1 año de seguimiento, el paciente fue capaz de caminar sin muletas, incluyendo casi un retorno total del movimiento de la rodilla (0 ° de extensión a 155 ° de flexión), fuerza de los cuádriceps, y los niveles de actividad previa a la lesión. No se observó atrofia de los cuádriceps. Los autores mencionan que el mecanismo por el cual las fluoroquinolonas causan tendinitis y ruptura del tendón sigue siendo relativamente desconocido, pero se sabe que disminuyen el metabolismo fibroblástico y aumentan la actividad de degradación de la matriz, causando la desorganización de la paratenón y cambios degenerativos en las células del tendón;

Que, en nuestro país, el Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia recibió reportes de sospechas de reacciones adversas relacionados con el uso de fluoroquinolonas, entre las cuales se han reportado casos de tendinitis, rotura de tendón, artralgia, mialgia, neuropatía periférica y efectos en el SNC.

Principio activo	Tendinitis	Rotura de tendón	Artralgia	Mialgia	Neuropatía Periférica	Efectos en el SNC[γ]
Ciprofloxacino	3	-	13	8	1	105
Levofloxacino	5	1	40	16	1	35
Moxifloxacino	3	-	1	2	-	9
Ofloxacino	1	-	-	-	-	-
Norfloxacino	-	-	-	-	-	1
Total	12	1	54	26	2	150

Los reportes de sospechas de reacción adversa se presentaron en pacientes con edades comprendidas entre 13 y 82 años. Los casos de tendinitis se reportaron en 1 menor de edad (17 años), 9 adultos (30 - 47 años) y 2 adultos mayores (82 y 91 años). Asimismo, también se reportaron casos que presentaron a la vez 2 o más de las reacciones adversas mencionadas anteriormente, para levofloxacino (7), moxifloxacino (1) y ciprofloxacino (8) ;

Estando a lo informado por la Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos y Otras Tecnologías Sanitarias de ésta Institución;

Con la visación de la Unidad Funcional de Productos Farmacéuticos, Área de Asesoría Legal de la Dirección de Productos Farmacéuticos; y,

De conformidad por el Decreto Supremo N° 016-2011-SA y sus modificatorias, Decreto Supremo N° 007-2016-SA, Ley Nº 29459 Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios y modificatoria, Decreto Legislativo Nº 1161, Decreto Legislativo que aprueba la Ley Organización y Funciones del Ministerio de Salud, Ley N° 27444, Ley del Procedimiento Administrativo General y modificatorias;

SE RESUELVE:

Artículo 1°.- Disponer que los titulares de los Registros Sanitarios de las especialidades farmacéuticas vigentes que contengan FLUOROQUINOLONAS de administración sistémica (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino, norfloxacino), autorizadas antes de la entrada en vigencia del TUPA aprobado con Decreto Supremo N° 001-2016-SA y modificatorias, deben incluir en el inserto los siguientes apartados, los

R.D. Nº 630 2017-DIGEMID/DPF/UFPF/MINSA

mismos que incluyen lo dispuesto en el Artículo 1º de la Resolución Directoral N° 8156-SS/DIGEMID/DAS/ERPF del 07 de julio del 2009:

- **INDICACIONES:**

  Debido a que las fluoroquinolonas, incluyendo [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino], se han asociado con reacciones adversas graves y para algunos pacientes la [sinusitis bacteriana aguda y/o exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica y/o infecciones del tracto urinario no complicadas] es autolimitante, se recomienda reservar [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino] para el tratamiento de [sinusitis bacteriana aguda y/o exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica y/o infecciones del tracto urinario no complicadas] en pacientes que no tienen otra alternativa de tratamiento.

- **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

  - **Reacciones adversas graves, discapacitantes y potencialmente irreversibles incluyendo tendinitis y ruptura del tendón, neuropatía periférica y efectos del sistema nervioso central:**

    Las fluoroquinolonas, incluyendo [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino], se han asociado con reacciones adversas graves, discapacitantes y potencialmente irreversibles, de diferentes sistemas del cuerpo que pueden ocurrir en el mismo paciente. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen tendinitis, ruptura del tendón, artralgia, mialgia, neuropatía periférica y efectos sobre el sistema nervioso central (alucinaciones, ansiedad, depresión, insomnio, dolores de cabeza severos y confusión). Estas reacciones pueden ocurrir dentro de unas horas o semanas después de iniciar [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino]. Los pacientes de cualquier edad o sin factores de riesgo preexistentes han experimentado estas reacciones adversas.

    Suspenda [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino] inmediatamente en los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave. Además, evite el uso de fluoroquinolonas, incluyendo [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino], en pacientes que han experimentado cualquiera de estas reacciones adversas graves asociadas con fluoroquinolonas.

  - **Tendinitis y ruptura del tendón:**

    Las fluoroquinolonas, incluyendo [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino], se han asociado con un mayor riesgo de tendinitis y ruptura del tendón en todas las edades. Esta reacción adversa frecuente implica al tendón de Aquiles, aunque también se han reportado casos en el manguito de los rotadores (hombro), mano, bíceps, pulgar, y otros tendones. La tendinitis o ruptura del tendón puede ocurrir, en cuestión de horas o días de comenzar [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino], o varios meses después de la finalización de la terapia con fluoroquinolona. La tendinitis y ruptura del tendón puede ocurrir de forma bilateral.

    El riesgo de desarrollar tendinitis y ruptura del tendón asociada a fluoroquinolonas se incrementa en pacientes mayores de 60 años de edad, en pacientes que toman corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. Otros factores que pueden aumentar de forma independiente el riesgo de ruptura del

tendón incluyen la actividad física extenuante, insuficiencia renal y trastornos del tendón previos como la artritis reumatoide. La tendinitis y ruptura del tendón han ocurrido también en pacientes que toman fluoroquinolonas y que no tienen factores de riesgo mencionados. Se debe suspender el tratamiento con [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino] inmediatamente si el paciente experimenta dolor, hinchazón, inflamación o ruptura de un tendón. Evitar fluoroquinolonas, incluyendo [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino], en pacientes que tienen antecedentes de trastornos de los tendones o han experimentado tendinitis o ruptura del tendón.

Artículo 2º.- Disponer que los titulares de los Registros Sanitarios de las especialidades farmacéuticas vigentes que contengan que contengan FLUOROQUINOLONAS de administración sistémica (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino, norfloxacino), autorizadas después de la entrada en vigencia del TUPA aprobado con Decreto Supremo N° 001-2016-SA y modificatorias, deben incluir los siguientes apartados, los mismos que incluyen lo dispuesto en el Artículo 1° de la Resolución Directoral N° 8156-SS/DIGEMID/DAS/ERPF del 07 de julio del 2009:

En la Ficha Técnica:

- **INDICACIONES:**

Debido a que las fluoroquinolonas, incluyendo [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino], se han asociado con reacciones adversas graves y para algunos pacientes la [sinusitis bacteriana aguda y/o exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica y/o infecciones del tracto urinario no complicadas] es autolimitante, se recomienda reservar [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino] para el tratamiento de [sinusitis bacteriana aguda y/o exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica y/o infecciones del tracto urinario no complicadas] en pacientes que no tienen otra alternativa de tratamiento.

- **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

  - **Reacciones adversas graves, discapacitantes y potencialmente irreversibles incluyendo tendinitis y ruptura del tendón, neuropatía periférica y efectos del sistema nervioso central:**

Las fluoroquinolonas, incluyendo [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino], se han asociado con reacciones adversas graves, discapacitantes y potencialmente irreversibles, de diferentes sistemas del cuerpo que pueden ocurrir en el mismo paciente. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen tendinitis, ruptura del tendón, artralgia, mialgia, neuropatía periférica y efectos sobre el sistema nervioso central (alucinaciones, ansiedad, depresión, insomnio, dolores de cabeza severos y confusión). Estas reacciones pueden ocurrir dentro de unas horas o semanas después de iniciar [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino]. Los pacientes de cualquier edad o sin factores de riesgo preexistentes han experimentado estas reacciones adversas.

Suspenda [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino] inmediatamente en los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave. Además, evite el uso de fluoroquinolonas, incluyendo [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino], en pacientes que han experimentado cualquiera de estas reacciones adversas graves asociadas con fluoroquinolonas.

R.D. Nº 630 2017-DIGEMID/DPF/UFPF/MINSA

- **Tendinitis y ruptura del tendón:**

  Las fluoroquinolonas, incluyendo [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino], se han asociado con un mayor riesgo de tendinitis y ruptura del tendón en todas las edades. Esta reacción adversa frecuente implica al tendón de Aquiles, aunque también se han reportado casos en el manguito de los rotadores (hombro), mano, bíceps, pulgar, y otros tendones. La tendinitis o ruptura del tendón puede ocurrir, en cuestión de horas o días de comenzar [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino], o varios meses después de la finalización de la terapia con fluoroquinolona. La tendinitis y ruptura del tendón puede ocurrir de forma bilateral.

  El riesgo de desarrollar tendinitis y ruptura del tendón asociada a fluoroquinolonas se incrementa en pacientes mayores de 60 años de edad, en pacientes que toman corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. Otros factores que pueden aumentar de forma independiente el riesgo de ruptura del tendón incluyen la actividad física extenuante, insuficiencia renal y trastornos del tendón previos como la artritis reumatoide. La tendinitis y ruptura del tendón han ocurrido también en pacientes que toman fluoroquinolonas y que no tienen factores de riesgo mencionados. Se debe suspender el tratamiento con [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino] inmediatamente si el paciente experimenta dolor, hinchazón, inflamación o ruptura de un tendón. Evitar fluoroquinolonas, incluyendo [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino], en pacientes que tienen antecedentes de trastornos de los tendones o han experimentado tendinitis o ruptura del tendón.

<u>En el Inserto:</u>

- **Ruptura del tendón o hinchazón del tendón (tendinitis):**
  Los problemas de los tendones pueden ocurrir en personas de todas las edades que toman [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino]. Los síntomas de problemas en los tendones pueden incluir: Dolor e hinchazón de los tendones incluyendo la parte posterior del tobillo (Aquiles), el hombro, la mano, y otros tendones.
- **El riesgo de tener problemas en los tendones mientras toma [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino], es mayor si usted:** Tiene más de 60 años de edad, está tomando esteroides (corticosteroides), ha tenido un trasplante de riñón, corazón o pulmón.
- Los problemas de tendón pueden ocurrir en personas que no tienen los factores de riesgo antes mencionados cuando toman [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino].
- Otras razones que pueden aumentar el riesgo de problemas de tendones pueden incluir: Actividad física o ejercicio, insuficiencia renal, antecedentes de problemas en el tendón, como en personas con artritis reumatoide.
- Deje de tomar [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino] de inmediato y obtenga ayuda médica si nota alguno de los siguientes signos o síntomas de ruptura del tendón: Escuchar o sentir un chasquido o estallido en un área del tendón, moretones justo después de una lesión en un área tendinosa, incapacidad de mover el área afectada o soportar peso.

Equipo de Productos Farmacéuticos V°B° DIGEMID

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas V°B° DPF

R.D. Nº 630 2017-DIGEMID/DPF/UFPF/MINSA

- Cambios en la sensibilidad y posibles daños en los nervios (Neuropatía periférica). Pueden ocurrir daños a los nervios en los brazos, manos, piernas o pies; en personas que toman fluoroquinolonas, incluyendo [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino]. Deje de tomar [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino] inmediatamente y hable con su profesional de la salud si nota alguno de los siguientes síntomas de neuropatía periférica en sus brazos, manos, piernas o pies: Dolor, entumecimiento, ardor, debilidad, estremecimiento.
  Puede ser necesario suspender [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino] para prevenir daño permanente del nervio.
- Efectos del Sistema Nervioso Central (SNC). Se han notificado convulsiones en personas que toman fluoroquinolonas, incluyendo [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino]. Informe a su médico si tiene antecedentes de convulsiones antes de comenzar a tomar [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino]. Los efectos secundarios del CNS pueden ocurrir incluso después de tomar la primera dosis de [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino]. Deje de tomar [ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o norfloxacino] inmediatamente y hable con su profesional de la salud si nota cualquiera de estos efectos secundarios u otros cambios en su estado de ánimo o comportamiento: Convulsiones, dificultad para dormir, escuchar voces, ver cosas, o sentir cosas que no están ahí (alucinaciones), pesadillas, sentirse mareado, sospechar de todas las personas (paranoia), sentirse inquieto, pensamientos o actos suicidas, temblores, dolores de cabeza que no desaparecen, con o sin visión borrosa, sentirse ansioso o nervioso, confusión, depresión.

Artículo 3º .- Disponer que en un plazo no mayor de treinta (30) días hábiles contados a partir del día siguiente de la publicación de la presente Resolución Directoral en la dirección electrónica http://www.digemid.minsa.gob.pe/ del portal del Internet de DIGEMID, los titulares de registros sanitarios efectúen las modificaciones señaladas en los artículos 1º y 2°, según corresponda. El inserto y/o ficha técnica deberá ser modificado solo con la información requerida, considerando el resto de la información según lo último autorizado.

Artículo 4°.- La actualización de los insertos y/o ficha técnica en los apartados señalados en los artículos 1º y 2° de las especialidades farmacéuticas que contengan FLUOROQUINOLONAS de administración sistémica, estarán de acuerdo a las Fichas Técnicas actualizadas por las agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE

MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS, INSUMOS Y DROGAS
Q.F. ANA GABRIELA SILVA FLOR
Directora Ejecutiva
Dirección de Productos Farmacéuticos

EQUIPO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
VºBº
DIGEMID

AGSF/YDP/RPCH/SKGA

DIGEMID DIRECCION DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS 28 DIC. 2016 Hora:..... Firma:..... RECEPCION

DIGEMID DIRECCION DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS Y OTRAS TECNOLOGIAS SANITARIAS 26 DIC. 2016 RECEPCION Hora: 10:16 Firma:

INFORME Nº 030-2016-DIGEMID-DAUS-CENAFyT/MINSA

A : **Q.F. SUSANA VASQUEZ LEZCANO**
Directora Ejecutiva
DIRECCION DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS Y OTRAS TECNOLOGIAS SANITARIAS

ASUNTO : **Información de seguridad para medicamentos que contienen Fluoroquinolonas.**

REFERENCIA : **Expediente N° 16-103617-1**

FECHA : **Lima,** 23 DIC. 2016

DIGEMID DIRECCION DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS 1085 28 DIC. 2016 Hora: 4:10 Firma: RECEPCION

ANTECEDENTES:

Las fluoroquinolonas son una clase popular de antibióticos usadas en una gran variedad de infecciones. Los fármacos de esta clase, recientemente desarrollados, se han diseñado con un espectro de actividad más amplio que incluye una mejor cobertura de los microorganismos gram-positivos e incluso anaerobios. Sin embargo, las toxicidades se han asociado con algunos de los agentes más nuevos.

DIGEMID - MINSA FCEPI Y FCVG C.A.C.

Al respecto, la agencia de alta vigilancia de los EE.UU. (Food and Drug Administation - FDA), ha emitido un comunicado de seguridad relacionado a reacciones adversas graves como consecuencia del uso de medicamentos antibacterianos a base de fluoroquinolonas. La FDA ha evaluado la seguridad de estos medicamentos y ha determinado que por lo general los riesgos superan los beneficios para los pacientes con sinusitis, bronquitis e infecciones del tracto urinario sin complicaciones, para los que existen otras opciones de tratamiento. Asimismo, la FDA señala que en el caso de los pacientes con estos padecimientos, las fluoroquinolonas deben reservarse para aquellos que no tienen opciones alternativas de tratamiento.

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas V°B° FCEPI Y FCVG

ANALISIS:

UpToDate: [1]

Las fluoroquinolonas son la única clase de agentes antimicrobianos de uso clínico que son inhibidores directos de la síntesis de ADN bacteriano. Las fluoroquinolonas inhiben dos enzimas bacterianas, ADN girasa y la topoisomerasa IV, que tienen funciones esenciales y diferentes en la replicación del ADN, ocasionando daños en el ADN bacteriano y la posterior muerte celular bacteriana. Es por ello que, las fluoroquinolonas se consideran agentes bactericidas.
Varias fluoroquinolonas han sido retiradas del mercado:

- Grepafloxacino: Retirado del mercado a nivel mundial por el fabricante en 1999, debido a los eventos cardíacos adversos.
- Esparfloxacino: Retirado de la mayoría de los países en 2001, debido principalmente a la falta de ventas.

DIGEMID EQUIPO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS 30 DIC. 2016 Hora:..... Firma:..... RECEPCION

[1] UpToDate. Fluoroquinolones. [Fecha de acceso: 21 de diciembre 2016]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/fluoroquinolones?source=search_result&search=fluoroquinolones&selectedTitle=1~150

PROVEIDO Nº 112 -2016-DIGEMID-DAUS/MINSA

"Visto el INFORME Nº 030 - 2016-DIGEMID-DAUS-CENAFyT/MINSA, que antecede, el suscrito lo hace suyo en todos sus extremos, por lo que se remite a la Dirección de Productos Farmacéuticos, para su atención correspondiente".

Lima, 28 DIC. 2016

MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS, INSUMOS Y DROGAS
O.F. SUSANA DEL ROCIO VASQUEZ LEZCANO
Directora Ejecutiva
Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos y Otras Tecnologías Sanitarias

DIGEMID
DIRECCIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
28 DIC. 2016
Hora: 4:10 Firma:
RECEPCIÓN

MINSA - DIGEMID
Director Ejecutivo de Dirección de Productos Farmacéuticos
Para: DF - P.F.
- [ ] Aprobación
- [ ] Su Conocimiento
- [ ] Opinión Urgente
- [ ] Informe Inmediato
- [ ] Atención
- [ ] Acción Inmediata
- [ ] Prepare Respuesta
- [ ] Para Conversar
- [ ] Para Archivar
- [x] Por Corresponderle

Fecha. ..... Firma. .....

V°B° - DPF

29 DIC. 2016

- Trovafloxacino: Retirado a nivel mundial entre 1999 y 2000, debido al riesgo de toxicidad hepática.
- Gatifloxacino: Retirado de la mayoría de los países en 2006 o más tarde debido a una mayor frecuencia de hipoglucemia e hiperglucemia en comparación con otras fluoroquinolonas comercializadas. Gatifloxacino en gotas oftálmicas siguen estando disponibles.
- Norfloxacino: Retirado del mercado de los Estados Unidos en 2014 por razones comerciales.

Medicines Complete:[2]
Las fluoroquinolonas sistémicas, se asocian con un mayor riesgo de tendinitis y ruptura del tendón en todos los grupos de edad.
El riesgo de desarrollar tendinitis y rotura del tendón, asociado al uso de fluoroquinolona, es mayor en los adultos mayores (por lo general mayores de 60 años de edad), los individuos que reciben corticosteroides de forma concomitante, y los receptores de riñón, corazón o pulmón.
Otros factores que pueden aumentar de forma independiente el riesgo de ruptura del tendón incluyen la actividad física extenuante, insuficiencia renal y trastornos de los tendones anteriores, tales como la artritis reumatoide. La tendinitis y ruptura del tendón han sido reportadas en pacientes tratados con fluoroquinolonas que no tenían ningún factor de riesgo para este tipo de reacciones adversas.
La tendinitis y ruptura del tendón, asociado al uso de fluoroquinolona, involucran con mayor frecuencia al tendón de Aquiles, reportándose también en el hombro, mano, bíceps, pulgar y otros sitios de los tendones. La tendinitis o rotura del tendón puede ocurrir en cuestión de horas o días después de iniciar fluoroquinolonas, o tan largo como varios meses después de la finalizar el tratamiento pudiendo ocurrir de forma bilateral.
Las fluoroquinolonas sistémicas deben evitarse en pacientes que tienen un historial de trastornos de los tendones o han sufrido una tendinitis o ruptura del tendón

Micromedex: [3]
Las fluoroquinolonas, están asociadas con reacciones adversas graves discapacitantes y potencialmente irreversibles, que pueden presentarse juntas, incluyendo tendinitis y ruptura del tendón, neuropatía periférica, y efectos sobre el SNC. Suspender y evitar el uso de las fluoroquinolonas en pacientes con estas reacciones adversas graves. Reservar el uso de fluoroquinolonas para los pacientes que no tienen opciones de tratamiento alternativo para una exacerbación aguda de la bronquitis crónica o sinusitis aguda. Las fluoroquinolonas, pueden agravar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis, por lo que debe evitarse su uso en pacientes con historia conocida de la miastenia gravis.

Food and Drug Administration - FDA:
En mayo del presente año, la FDA emitió un comunicado de seguridad advirtiendo de las reacciones adversas graves relacionadas con el uso de medicamentos antibacterianos a base de fluoroquinolonas, ya que por lo general los riesgos superan los beneficios para los pacientes con sinusitis, bronquitis e infecciones del tracto urinario sin complicaciones, para los que existen otras opciones de tratamiento. En el caso de los pacientes con estos padecimientos, las fluoroquinolonas deben reservarse para aquellos que no tienen otra opción alternativa de tratamiento.

---

[2] Medicines Complete. Levofloxacin. [Fecha de acceso: 14 de diciembre 2016]. Disponible en: https://www.medicinescomplete.com/mc/ahfs/current/a397040.htm?q=fluoroquinolone&t=search&ss=text&tot=61&p=1#_hit
[3] Micromedex. Cabazitaxel – Medication safety: Adverse effects. [Fecha de acceso: 14 de diciembre 2016]. Disponible en: http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/D68763/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/DDE85E/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocument:Link?docId=923286&contentSetId=100&title=Ciprofloxacin&servicesTitle=Ciprofloxacin&topicId=null#

La FDA realizó una revisión y determinó que las fluoroquinolonas, cuando se usan de manera sistémica (ya sea en forma de comprimidos, cápsulas o inyecciones), están relacionadas con graves reacciones adversas discapacitantes y potencialmente irreversibles que pueden presentarse juntas. Estas reacciones adversas pueden involucrar los tendones, los músculos, las articulaciones, los nervios y el sistema nervioso central.
Entre las acciones adoptadas por la FDA, se exigió la actualización de la información farmacológica y de la guía para el paciente de todos los medicamentos antibacterianos a base de fluoroquinolonas para que reflejen esta nueva información de seguridad.
Entre las recomendaciones emitidas por la FDA, para minimizar el riesgo asociado al uso de fluoroquinolonas, se mencionan:

- Los pacientes deben comunicar inmediatamente a su profesional de la salud si experimentan reacciones adversas graves mientras toman fluoroquinolonas. Algunos indicios y síntomas de efectos secundarios graves son dolor de tendones, articulaciones y músculos; una sensación punzante o de "hormigueo"; confusión; y alucinaciones. Los pacientes deben hablar con su profesional de la salud si tienen alguna pregunta o inquietud.
- Los profesionales de la salud deben suspender el tratamiento sistémico con fluoroquinolonas de inmediato si un paciente presenta reacciones adversas graves, y cambiar a un medicamento antibacteriano sin fluoroquinolonas para completar su curso de tratamiento.[4]

La FDA presenta la información de la ficha técnica válida para el producto LEVAQUIN (Levofloxacino). La información ha sido revisada en julio del 2016[5], y muestra las siguientes actualizaciones en las secciones de:

- **Indicaciones:**
  - *Infecciones de tracto urinario no complicadas*
    LEVAQUIN está indicado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario no complicado (leve a moderada) debido a *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus saprophyticus*.
    Debido a que las fluoroquinolonas, incluyendo LEVAQUIN, se han asociado con reacciones adversas graves y para algunos pacientes la infección del tracto urinario no complicado es autolimitada, reserve LEVAQUIN para el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas en pacientes que no tienen otra alternativa de tratamiento.
  - *Exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica*
    LEVAQUIN está indicado para el tratamiento de la exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica (EBABC) por *Staphylococcus aureus* susceptible a la meticilina, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* o *Moraxella catarrhalis*.
    Debido a que las fluoroquinolonas, incluyendo LEVAQUIN, se han asociado con reacciones adversas graves y para algunos pacientes la EBABC es autolimitada, reserve LEVAQUIN para el tratamiento de EBABC en pacientes que no tienen opciones alternativas de tratamiento.
  - *Sinusitis bacteriana aguda: Regímenes de tratamiento de 5 días y 10-14 días*
    LEVAQUIN está indicado para el tratamiento de la sinusitis bacteriana aguda (SBA) por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Moraxella catarrhalis*.

[4] Food and Drug Administration – FDA. Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: La FDA aconseja restringir el uso de antibióticos a base de fluoroquinolonas para ciertas infecciones sin complicaciones; advierte sobre efectos secundarios discapacitantes que pueden presentarse juntos. [Fecha de acceso: 21 de diciembre 2016]. Publicado: 12 de mayo 2016. Disponible en: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm501413.htm
[5] Food and Drug Administration – FDA. Highlights of prescribing information - JEVTANA (Cabazitaxel) tablets, for oral use. [Fecha de acceso: 15 de diciembre 2016]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020634s067,020635s073,021721s034lbl.pdf

Debido a que las fluoroquinolonas, incluido LEVAQUIN, se han asociado con reacciones adversas graves y para algunos pacientes el SBA es autolimitado, reserve LEVAQUIN para el tratamiento del SBA en pacientes que no tienen opciones alternativas de tratamiento.

- **Advertencias y precauciones:**
  - *Reacciones adversas graves y potencialmente irreversibles incluyendo tendinitis y ruptura del tendón, neuropatía periférica y efectos del sistema nervioso central*:
    Las fluoroquinolonas, incluyendo LEVAQUIN, se han asociado con reacciones adversas serias, potencialmente irreversibles, de diferentes sistemas corporales que pueden ocurrir juntas en el mismo paciente. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen tendinitis, rotura del tendón, artralgia, mialgia, neuropatía periférica y efectos en el sistema nervioso central - SNC (alucinaciones, ansiedad, depresión, insomnio, dolores de cabeza severos y confusión). Estas reacciones pueden ocurrir dentro de unas horas o semanas después de iniciar LEVAQUIN. Los pacientes de cualquier edad o sin factores de riesgo preexistentes han experimentado estas reacciones adversas.
    Suspenda LEVAQUIN inmediatamente en los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave. Además, evite el uso de fluoroquinolonas, incluyendo LEVAQUIN, en pacientes que han experimentado cualquiera de estas reacciones adversas graves asociadas con fluoroquinolonas.

Health Canada: [6]

La agencia de alta vigilancia sanitaria de Canadá (Health Canada), presenta la siguiente información actualizada a mayo del 2016, para la ficha técnica del producto APO-CIPROFLOX (Clorhidrato de ciprofloxacino), en las secciones de:

- **Precauciones:**
  Ruptura de tendones de hombro, mano y de Aquiles que requirieron reparación quirúrgica o resultaron en incapacidad prolongada en pacientes que recibieron quinolonas, incluyendo clorhidrato de ciprofloxacino. APO-CIPROFLOX debe interrumpirse si el paciente experimenta dolor, inflamación o ruptura de un tendón. Los pacientes deben descansar y abstenerse de hacer ejercicio hasta que el diagnóstico de tendinitis o rotura del tendón se haya excluido con confianza. El riesgo de desarrollar tendinitis asociada a la fluoroquinolona y la ruptura del tendón se incrementa aún más en pacientes mayores de 60 años de edad, en pacientes que toman corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. Los factores, además de la edad y el uso de corticosteroides, que pueden aumentar de forma independiente el riesgo de ruptura del tendón incluyen la actividad física extenuante, insuficiencia renal y trastornos del tendón previos como la artritis reumatoide. Tendinitis y ruptura del tendón también se han producido en pacientes que toman fluoroquinolonas y que no tienen los factores de riesgo mencionados anteriormente. La ruptura del tendón puede ocurrir durante o después de la terminación de la terapia. Se han notificado casos que ocurren hasta varios meses después de finalizar el tratamiento. APO-CIPROFLOX debe interrumpirse si el paciente experimenta dolor, hinchazón, inflamación o ruptura de un tendón. Se debe aconsejar a los pacientes que descansen al primer signo de tendinitis o ruptura del tendón, y que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica para cambiar a un fármaco antimicrobiano que no sea quinolona.
  APO-CIPROFLOX no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de enfermedad o trastorno de tendones relacionados con el tratamiento previo con quinolona.

[6] Health Canada. PRODUCT MONOGRAPH-Pr APO-CIPROFLOX. [Fecha de acceso: 21 de diciembre 2016]. Disponible en: https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do;jsessionid=302915BFD8AD8D93B0DE47FA3CE53C86

Casos reportados:

En julio del 2016, la revista *Clinical Case Reports*,[7] publicó un caso reporte de un paciente de sexo masculino de 47 años de edad sin comorbilidades médicas y que corría 5 millas por día. El paciente se presentó al servicio de emergencias con dolor de rodilla bilateral e incapacidad para caminar, asimismo informó haber caído repentinamente mientras bajaba las escaleras, debido al desarrollo de dolor agudo en la rodilla. Posteriormente, fue incapaz de levantarse. Dos semanas antes de la presentación, el paciente fue tratado por una infección pulmonar adquirida en la comunidad con ciprofloxacino (dosis no ajustada de 500 mg cada 12 h). El examen físico mostró rodillas inflamadas, una rótula elevada (confirmado mediante radiografía), una abertura debajo de los polos inferiores, y una incapacidad para extender activamente las rodillas; determinándose la rotura espontánea del tendón rotuliano bilateral. Se realizó un procedimiento quirúrgico con un posterior programa de rehabilitación, observándose que luego de 1 año de seguimiento, el paciente fue capaz de caminar sin muletas, incluyendo casi un retorno total del movimiento de la rodilla (0 ° de extensión a 155 ° de flexión), fuerza del cuádriceps, y los niveles de actividad previo a la lesión. No se observó atrofia del cuádriceps.

Los autores mencionan que el mecanismo por el cual las fluoroquinolonas causan tendinitis y ruptura del tendón sigue siendo relativamente desconocido, pero se sabe que disminuyen el metabolismo fibroblástico y aumentan la actividad de degradación de la matriz, causando la desorganización de la paratenón y cambios degenerativos en las células del tendón.

Perú:

En nuestro país, de acuerdo a la consulta realizada en la base de datos SI-DIGEMID,[8] a la fecha se observa el siguiente número de registros sanitarios (R.S.) para fluoroquinolonas de uso sistémico registradas en nuestro país:

Principio activo	N° R.S. vigentes	N° R.S. en proceso de reinscripción
Ciprofloxacino	204	50
Norfloxacino	25	19
Moxifloxacino	22	5
Levofloxacino	108	15
Ofloxacino	8	1

El Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia recibió reportes de sospechas de reacciones adversas relacionados con el uso de fluoroquinolonas, entre las cuales se han reportado casos de tendinitis, rotura de tendón, artralgia, mialgia, neuropatía periférica y efectos en el SNC.

Principio activo	Tendinitis	Rotura de tendón	Artralgia	Mialgia	Neuropatía Periférica	Efectos en el SNC$^{\gamma}$
Ciprofloxacino	3	-	13	8	1	105
Levofloxacino	5	1	40	16	1	35
Moxifloxacino	3	-	1	2	-	9
Ofloxacino	1	-	-	-	-	-
Norfloxacino	-	-	-	-	-	1
Total	**12**	**1**	**54**	**26**	**2**	**150**

Base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

γ: Efectos del Sistema Nervioso Central incluyeron alucinaciones, ansiedad, depresión, insomnio, cefalea y confusión.

[7] Rosa B. *et al.* Spontaneous bilateral patellar tendon rupture: case report and review of fluoroquinolone-induced tendinopathy. [Fecha de acceso: 22 de diciembre 2016]. Clin Case Rep. 2016 Jul; 4(7): 678–681. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4929805/

[8] SI-DIGEMID. Base de datos DIGEMID. Consulta realizada el 22 de diciembre 2016.

Los reportes de sospechas de reacción adversa se presentaron en pacientes con edades comprendidas entre 13 y 82 años. Los casos de tendinitis se reportaron en 1 menor de edad (17 años), 9 adultos (30 - 47 años) y 2 adultos mayores (82 y 91 años). Asimismo, también se reportaron casos que presentaron a la vez 2 o más de las reacciones adversas mencionadas anteriormente, para levofloxacino (7), moxifloxacino (1) y ciprofloxacino (8).[9]

CONCLUSIONES:

Luego de la revisión de la información existente y actualizada sobre el uso de los medicamentos que contienen fluoroquinolonas, se sugiere a la Dirección de Productos Farmacéuticos:

1. Agregar la siguiente información en las fichas técnicas de los medicamentos que contienen fluoroquinolonas para uso sistémico (no se consideran gotas oftálmicas), en las secciones de:

- **Indicaciones:**
  Debido a que las fluoroquinolonas se han asociado con reacciones adversas graves, se recomienda reservar [*Ciprofloxacino, Norfloxacino, Moxifloxacino, Ofloxacino o Levofloxacino*] para el tratamiento de infecciones no complicadas en pacientes que no tienen otra alternativa de tratamiento.

- **Advertencias y precauciones:**
  ✓ *Reacciones adversas graves y potencialmente irreversibles incluyendo tendinitis y ruptura del tendón, neuropatía periférica y efectos del sistema nervioso central*:
  Las fluoroquinolonas, incluyendo [*Ciprofloxacino, Norfloxacino, Moxifloxacino, Ofloxacino o Levofloxacino*], se han asociado con reacciones adversas serias, potencialmente irreversibles, de diferentes sistemas corporales que pueden ocurrir juntas en el mismo paciente. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen tendinitis, rotura del tendón, artralgia, mialgia, neuropatía periférica y efectos en el sistema nervioso central (alucinaciones, ansiedad, depresión, insomnio, dolores de cabeza severos y confusión). Estas reacciones pueden ocurrir dentro de unas horas o semanas después de iniciar [*Ciprofloxacino, Norfloxacino, Moxifloxacino, Ofloxacino o Levofloxacino*], incluso varios meses después de finalizar el tratamiento. Los pacientes de cualquier edad o sin factores de riesgo preexistentes han experimentado estas reacciones adversas.
  El riesgo de desarrollar tendinitis asociada a la fluoroquinolona y la ruptura del tendón se incrementa aún más en pacientes mayores de 60 años de edad, en pacientes que toman corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. Los factores, además de la edad y el uso de corticosteroides, que pueden aumentar de forma independiente el riesgo de ruptura del tendón incluyen la actividad física extenuante, insuficiencia renal y trastornos del tendón previos como la artritis reumatoide.
  Suspenda [*Ciprofloxacino, Norfloxacino, Moxifloxacino, Ofloxacino o Levofloxacino*] inmediatamente en los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa seria como:
  - Dolor e hinchazón de los tendones incluyendo la parte posterior del tobillo (Aquiles), el hombro, la mano, u otros sitios del tendón.
  - Moretones justo después de una lesión en un área tendinosa
  - Incapacidad de mover el área afectada o soportar peso
  - Convulsiones
  - Pensamientos o actos suicidas
  - Dolores de cabeza que no desaparecen, con o sin visión borrosa

[9] Vigilyze. Base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. Consulta realizada: 21 de diciembre 2016.

Además, evite el uso de fluoroquinolonas, incluyendo [*Ciprofloxacino, Norfloxacino, Moxifloxacino, Ofloxacino o Levofloxacino*], en pacientes que han experimentado cualquiera de estas reacciones adversas graves asociadas con fluoroquinolonas.

2. Agregar la siguiente información en los insertos de los productos que contienen [*Ciprofloxacino, Norfloxacino, Moxifloxacino, Ofloxacino o Levofloxacino*]:

- **Ruptura del tendón o hinchazón del tendón (tendinitis):**
  - ✓ **Los problemas de los tendones pueden ocurrir en personas de todas las edades que toman [*Ciprofloxacino, Norfloxacino, Moxifloxacino, Ofloxacino o Levofloxacino*].** Los tendones son unas conexiones resistentes del tejido que unen los músculos a los huesos. Los síntomas de los problemas de los tendones pueden incluir:
    - Dolor e hinchazón de los tendones incluyendo la parte posterior del tobillo (Aquiles), el hombro, la mano, u otros sitios del tendón.
  - ✓ **El riesgo de tener problemas de tendón mientras toma [*Ciprofloxacino, Norfloxacino, Moxifloxacino, Ofloxacino o Levofloxacino*], es mayor si usted:**
    - Tienen más de 60 años de edad
    - Está tomando esteroides (corticosteroides)
    - Ha tenido un trasplante de riñón, corazón o pulmón
  - ✓ **Los problemas de tendón pueden ocurrir en personas que no tienen los factores de riesgo antes mencionados cuando toman [*Ciprofloxacino, Norfloxacino, Moxifloxacino, Ofloxacino o Levofloxacino*].**
  - ✓ **Otras razones que pueden aumentar su riesgo de problemas de tendones pueden incluir:**
    - Actividad física o ejercicio
    - Insuficiencia renal
    - Problemas en el tendón en el pasado, como en personas con artritis reumatoide (AR
  - ✓ **Deje de tomar [*Ciprofloxacino, Norfloxacino, Moxifloxacino, Ofloxacino o Levofloxacino*] de inmediato y obtenga ayuda médica de inmediato si nota alguno de los siguientes signos o síntomas de ruptura del tendón:**
    - Escuchar o sentir un chasquido o estallar en un área del tendón
    - Moretones justo después de una lesión en un área tendinosa
    - Incapacidad de mover el área afectada o soportar peso
- **Cambios en la sensibilidad y posibles daños en los nervios (Neuropatía periférica).** Pueden ocurrir daños a los nervios en los brazos, manos, piernas o pies; en personas que toman fluoroquinolonas, incluyendo [*Ciprofloxacino, Norfloxacino, Moxifloxacino, Ofloxacino o Levofloxacino*]. Deje de tomar [*Ciprofloxacino, Norfloxacino, Moxifloxacino, Ofloxacino o Levofloxacino*] inmediatamente y hable con su profesional de la salud de inmediato si nota alguno de los siguientes síntomas de neuropatía periférica en sus brazos, manos, piernas o pies:
  - ✓ dolor
  - ✓ entumecimiento
  - ✓ ardor
  - ✓ debilidad
  - ✓ estremecimiento

  [*Ciprofloxacino, Norfloxacino, Moxifloxacino, Ofloxacino o Levofloxacino*] puede necesitar ser detenido para prevenir daño permanente del nervio.
- **Efectos del Sistema Nervioso Central (SNC).** Se han notificado convulsiones en personas que toman medicamentos antibacterianos con fluoroquinolona, incluido [*Ciprofloxacino, Norfloxacino, Moxifloxacino, Ofloxacino o Levofloxacino*]. Informe a su

médico si tiene antecedentes de convulsiones antes de comenzar a tomar [*Ciprofloxacino, Norfloxacino, Moxifloxacino, Ofloxacino o Levofloxacino*]. Los efectos secundarios del CNS pueden ocurrir incluso después de tomar la primera dosis de [*Ciprofloxacino, Norfloxacino, Moxifloxacino, Ofloxacino o Levofloxacino*]. Deje de tomar [*Ciprofloxacino, Norfloxacino, Moxifloxacino, Ofloxacino o Levofloxacino*] inmediatamente y hable con su profesional de la salud si nota cualquiera de estos efectos secundarios u otros cambios en su estado de ánimo o comportamiento:

- ✓ Convulsiones
- ✓ Dificultad para dormir
- ✓ Escuchar voces, ver cosas, o sentir cosas que no están ahí (Alucinaciones)
- ✓ Pesadillas
- ✓ Sentirse mareado
- ✓ Sospechar de todas las personas (paranoia)
- ✓ Sentirse inquieto
- ✓ Pensamientos o actos suicidas
- ✓ Temblores
- ✓ Dolores de cabeza que no desaparecen, con o sin visión borrosa
- ✓ Sentirse ansioso o nervioso
- ✓ Confusión
- ✓ Depresión

3. Informar al comité de alertas las modificaciones realizadas, con la finalidad de hacerlas conocer a los profesionales de la salud y al público en general.

Es todo cuanto informo a usted para los fines que estime pertinente,

Atentamente.

MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS, INSUMOS Y DROGAS
Q.F. MAGALY TITO YEPEZ
Jefe Equipo Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia
DIGEMID

MTY/CLAC/clac