



COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 34
SESIÓN ORDINARIA
23 y 26 DE NOVIEMBRE DE 2018

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

- 3.1.3 Producto Nuevo
- 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación
- 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración
- 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
- 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
- 3.1.11 Modificación de condición de venta
- 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales
- 3.1.13 Unificaciones

- 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
- 3.4 ACLARACIONES

3. TEMAS A TRATAR

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en la sala de Juntas del INVIMA, previa verificación del quórum:

Jorge Eliecer Olarte Caro



Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Jose Gilberto Orozco Díaz
Francisco Javier Sierra Esteban

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 29 de 2018 SEM
Acta No. 30 de 2018 SEM
Acta No. 31 de 2018 SEM
Acta No. 32 de 2018 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3. PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1. DUTAZ

Expediente : 20132267
Radicado : 2017118853 / 20181050014
Fecha : 15/03/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene 0.5mg de Dutasteride

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018001591 emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.1.3.1, en el sentido de modificar las indicaciones con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza el trámite de la referencia por cuanto se encuentra a la espera de la respuesta al concepto del Acta No. 14 de 2018 SEM, numeral 3.3.1., teniendo en cuenta que para este grupo terapéutico se esta realizando un análisis del

Página 2 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





balance riesgo beneficio en la indicación alopecia androgénica como se menciona en el Acta.

3.1.4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1 Z-FULL MK GRANULADO

Expediente : 19956385
Radicado : 20181170770
Fecha : 24/08/2018
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición:

Cada 100 g contiene Vitamina A 53.000 UI, Vitamina C 1000 mg, Mononitrato de Tiamina (B1) 25 mg, Riboflavina (B2) 25 mg, Nicotinamida 370 mg, Piridoxina (B6) 15 mg, Cianocobalamina (B12) 70 mcg, Pantotenato de Calcio 100 mg, Zinc 112,5 mg

Forma farmacéutica:
Granulado

Indicaciones:
Deficiencia de vitaminas y minerales

Contraindicaciones:
No consumir si presenta hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. No usar Zinc en pacientes con falla renal severa.

Precauciones y advertencias:
Si está consumiendo otros suplementos de vitaminas y minerales, leas las etiquetas, ya que pueden contener ingredientes similares. Contiene manitol, sorbitol y azúcar como excipientes, por lo que debe tenerse precaución en la administración a pacientes con alteración en el metabolismo de los carbohidratos, por ejemplo diabetes mellitus.

Mantenga fuera del alcance de los niños. No exceder la dosis diaria recomendada. En caso de sobredosis accidental, descontinúe su uso y consulte al médico para asistencia inmediata. Como con cualquier medicamento, se recomienda consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando.

Este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.



Reacciones adversas:

La vitamina C en dosis altas puede producir precipitación de cálculos de oxalato en el tracto urinario y presentar dolor en la zona renal. Diarrea, cefaleas, náuseas, vómitos y gastralgias son síntomas raros que pueden aparecer por dosis elevadas. En algunos casos aislados después de la administración prolongada de 2 a 3 g por día, se puede producir escorbuto al retirar la medicación.

La administración de dosis altas de Zinc puede producir deficiencia de Cobre y la aparición de una anemia sideroblástica. La aparición de Diarrea, cefalea, náusea, vómitos, gastralgias, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, fiebre, gastralgia, letargia y neuropatía son eventos raros, pero pueden aparecer por el consumo de dosis elevadas.

Interacciones:

El Zinc y la Vitamina A interactúan de muchas formas. El Zinc hace parte de la proteína de unión del retinol, un transportador absolutamente necesario para el transporte de la Vitamina A en la sangre. El Zinc además es requerido por la enzima que convierte el retinol en retinal y más adelante es necesario para la síntesis de rodopsina; de tal manera que la deficiencia de Zinc se ha relacionado con ceguera nocturna.

El uso simultáneo de barbitúricos o primidona con vitamina C puede aumentar la excreción de ácido ascórbico en la orina. La acidificación de la orina que produce el uso de grandes dosis de ácido ascórbico puede acelerar la excreción renal de mexiletina. La prescripción conjunta con salicilatos aumenta la excreción urinaria de ácido ascórbico. El uso de ciertos medicamentos ocasiona depleción sérica de vitamina C (estrógenos, nicotina, ácido acetilsalicílico, alcohol, hierro, tetraciclinas). Se puede incrementar el riesgo de toxicidad por aluminio cuando se utiliza concomitantemente con los antiácidos, esto no es recomendado especialmente en pacientes con insuficiencia renal, si esto ocurre y no puede evitarse debe monitorearse el paciente para detectar posibles síntomas y signos de toxicidad aguda del aluminio (encefalopatía, ataques o coma) y proceder a retirar o ajustar su dosis.

La Tiamina puede incrementar los efectos de los agentes bloqueadores neuromusculares pero su importancia clínica no es conocida.

Las siguientes sustancias pueden actuar como antagonistas de la Piridoxina y producir anemia o neuritis periférica, o aumento de su excreción urinaria: cloramfenicol, cicloserina, hidralazina, adrenocorticoides, azatioprina, clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina, mercaptopurina, isoniazida o penicilamina. Los

Página 4 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





estrógenos pueden incrementar las necesidades de Piridoxina y 5 mg de esta, puede revertir los efectos antiparkinsonianos de la Levodopa por lo cual no se recomienda su uso. La Piridoxina puede disminuir las concentraciones séricas del fenobarbital y de la fenitoína.

La Cianocobalamina puede interactuar con la mayoría de los antibióticos; la colchicina, el ácido para-aminosalicílico y la ingesta copiosa de alcohol por más de dos semanas, pueden producir un trastorno de malabsorción de la Cianocobalamina. El metotrexate y la pirimetamina alteran los niveles plasmáticos de la Cianocobalamina, pudiendo resultar en un falso positivo para la deficiencia de esta.

Dosis muy altas de Zinc pueden interferir en la absorción de Cobre y Magnesio, este fenómeno puede deberse a una competencia por un transportador común o por la inducción de metalotioneína en el intestino por el Zinc.

La biodisponibilidad del folato proveniente de la dieta se aumenta por una enzima dependiente de Zinc, sugiriendo una posible interacción; estudios realizados en el pasado han demostrado que ingestas bajas de Zinc producen una absorción baja de ácido fólico.

Vía de administración:

Oral. Aumentar la dosis y frecuencia, solo por recomendación médica.

Dosificación y Grupo etario:

Niños de 4 a 8 años: Administrar 5 g al día.

Mayores de 8 años: Administrar 10 g al día.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva asociación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia no puede clasificarse como medicamento por cuanto no ha demostrado eficacia y seguridad en una indicación médica específica.

Así mismo, no allega información clínica de la eficacia y seguridad de la asociación en las concentraciones del producto de la referencia. Hace una

Página 5 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



disertación y referencia a déficits aislados de vitaminas y minerales que no soportan la utilidad de la composición del producto.

Llama la atención a la Sala que las concentraciones del producto no están en concordancia con los requerimientos de un cuadro deficitario de vitaminas, minerales y oligoelementos.

La Sala ratifica el concepto emitido en el Acta No. 17 de 2017 SEMPB Segunda Parte, numeral 3.12.1.

3.1.4.2 ADVIL GRIPA MAX

Expediente : 20150501
Radicado : 20181177056
Fecha : 31/08/2018
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada cápsula blanda (líquida) contiene: Ibuprofeno 400mg + Dextrometorfano 30 mg +
Fenilefrina 10 mg + Clorfeniramina 4 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda (líquida)

Indicaciones: Medicación sintomática del resfriado común.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno, a los ingredientes activos, a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroides. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otros medicamentos para depresión, desórdenes psiquiátricos, emocionales, enfermedad de Parkinson o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si usted no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos, consulte a su médico antes de tomar este producto.



Precauciones y advertencias:

Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, problemas para respirar, tos crónica como la que ocurre al fumar o una enfermedad pulmonar crónica (tales como bronquitis crónica, asma o enfisema), hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos, enfermedad renal, problemas para orinar debido a un agrandamiento de la próstata, diabetes, enfermedad tiroidea, glaucoma, desordenes de la coagulación, alteraciones hematológicas, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal, en particular gastritis o úlcera gástrica o duodenal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA), anticoagulantes (por ejemplo warfarina), antiagregantes plaquetarios, corticoides orales o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico o algún otro antiagregante plaquetario para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso simultáneo de dos antiinflamatorios tipo AINE, por tanto no se recomienda el consumo de ibuprofeno simultáneamente con medicamentos que contengan diclofenaco, naproxeno, nimesulida, ketoprofeno, meloxicam, celecoxib y similares.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de AINEs. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs tienen mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno. En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos. El riesgo de ulceración y sangrado del tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de dos AINEs por tanto se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como mayor riesgo de daño de la función renal. El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes

Página 7 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardíaca, o que consuman ciertos medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor y/o la tos empeoran o persisten por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días o está acompañada de rash. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día). Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando, se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestre de embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxygenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento. Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Reacciones adversas:

Efectos indeseables

Los siguientes efectos colaterales se han relacionado con la administración de los principios activos y están listados de acuerdo al componente y al sistema de órganos correspondiente:

Ibuprofeno

- Trastornos de la sangre y sistema linfático: Agranulocitosis, anemia. Raro: leucopenia. Muy raro: trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica.
- Trastornos cardíacos: Falla cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho. Muy raros: insuficiencia cardíaca.
- Trastorno del oído y laberinto: Vértigo, Frecuentes: Tinnitus. Poco frecuentes: alteraciones auditivas.



- Trastornos oculares: Poco frecuentes: Alteraciones visuales (visión borrosa, disminución espontánea, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea). Raro: ambliopía tóxica.
- Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, flatulencia, gastritis, ulceración en la boca, dolor abdominal alto. Frecuentes: dispepsia, pirosis, diarrea, náusea, vómito. Poco frecuentes: hemorragias (melenas, hematemesis), úlcera gástrica o duodenal. Raro: perforación gastrointestinal.
- Trastorno general y sitio de administración: Edema, hinchazón y edema periférico. Frecuentes: cansancio.
- Trastornos hepatobiliares: Trastornos hepáticos, hepatitis. Raros: hepatotoxicidad, ictericia, alteración de la función.
- Trastornos del sistema inmunológico: Las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos.

Reacciones de hipersensibilidad: Frecuentes: exantemas y picores. Poco frecuentes: asma, rinitis, urticaria y reacciones alérgicas. Raras: broncoespasmo en pacientes predispuestos, disnea, angioedema. Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica.

- Infecciones e infestaciones: Meningitis aséptica, meningitis.
- Resultados de laboratorio: Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.
- Trastornos del sistema nervioso: Mareo, accidente cerebrovascular. Frecuentes: cefalea. Muy raros: meningitis aséptica.
- Trastornos psiquiátricos: Nerviosismo. Poco frecuentes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud. Raros: reacciones de tipo psicótico y depresión.
- Trastornos renales y urinarios: Raros: Toxicidad renal, al igual que con otros AINEs, tras el tratamiento prolongado con ibuprofeno se ha observado en algunos casos: nefritis aguda intersticial con hematuria, proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico, falla renal aguda, azoemia, hematuria, necrosis papilar renal.
- Respiratorio, tórax y mediastino: Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria. Muy raros: eritema cutáneo.
- Trastornos vasculares: Raro: edema. Muy raro: Hipertensión.
- Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: Raro: rigidez de cuello.

Dextrometorfano

- Sistema Inmune: Hipersensibilidad

Fenilefrina:

- Cardíaco: Palpitaciones, taquicardia.
- Gastrointestinal: Náusea, vómito.
- Sistema inmune: Hipersensibilidad.
- Sistema nervioso: Mareo, cefalea, hiperactividad psicomotora.
- Psiquiátrico: Excitabilidad, insomnio, irritabilidad, nerviosismo, intranquilidad.
- Piel y tejido subcutáneo: Rash, urticaria.
- Vascular: Hipertensión, incremento de la presión arterial.

Clorfeniramina

- Sangre y sistema linfático: Agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia hipoplásica, trombocitopenia.
- Cardíaco: Bradicardia, extrasístoles, palpitaciones, taquicardia.
- Ojos: Visión deteriorada, visión borrosa.
- Gastrointestinal: Constipación, diarrea, sequedad en la boca, náusea, vómito.
- General y sitio de administración: Malestar general, fatiga.
- Sistema inmune: Shock anafiláctico, hipersensibilidad.
- Sistema Nervioso: Coordinación anormal, mareo, cefalea, sedación, somnolencia.
- Psiquiátrico: Estado de confusión, euforia, excitabilidad, irritabilidad, nerviosismo, inquietud.
- Renal y urinario: Disuria, retención urinaria.
- Respiratorio, tórax y mediastino: Sequedad de garganta y/o nasal.
- Piel y tejido subcutáneo: Erupción en la piel, reacciones de fotosensibilidad, rash, urticaria

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Consulte a su médico antes de tomar este producto: Si usted está tomando o ha tomado recientemente medicamentos antihipertensivos o simpaticomiméticos. Si está tomando sedantes o tranquilizantes, ya que se puede presentar mayor somnolencia. Evite tomar bebidas alcohólicas, pueden aumentar la somnolencia.

(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)

Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal.



Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio.

Efecto potenciado de los anticoagulantes orales, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.

Los AINEs pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, incluidos los IECAS o betabloqueantes. El tratamiento conjunto con Inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda. El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otro antiinflamatorio, tanto esteroideo como no esteroideo, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas. El ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria en uso concomitante, sin embargo no se ha concluido. El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno. La administración con ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de las prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal. La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción del ibuprofeno con posible disminución de su efecto. Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides. Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina, fenitoína y litio con la administración conjunta. El ibuprofeno puede reducir la eficacia de los diuréticos tiazídicos y la furosemida, debido a una inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas, por lo que se debe tener precaución en la terapia combinada. El ibuprofeno puede en ocasiones aumentar la toxicidad del metrotexato. La administración conjunta y hasta 12 días después de ibuprofeno y mifepristona puede disminuir teóricamente la eficacia de la mifepristona. En pacientes con tratamiento en combinación con Pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, se recomienda monitorización.

La administración conjunta con probenecid o sufinpirazona podría provocar aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno, podría requerir ajuste de dosis.

El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones.

El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio.

La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar la hemorragia. En manejo conjunto con zidovudina se podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos en reticulocitos, generando anemia grave unas





semanas después de la administración del AINE. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.

El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y niños mayores de 12 años (> a 40 kg): Tome 1 cápsula blanda (líquida) cada 6 a 8 horas, sin exceder de 3 cápsulas blandas (líquidas) (1200 mg de ibuprofeno) en 24 horas. Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar. Mayores de 65 años: se debe ajustar la dosis por el médico tratante. Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

Condición de venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Documento Local de labeling, Advil Grippa Max, versión 2.0, Julio de 2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada cápsula blanda (líquida) contiene: Ibuprofeno 400mg + Dextrometorfano 30 mg + Fenilefrina 10 mg + Clorfeniramina 4 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda (líquida)

Indicaciones:

Medicación sintomática del resfriado común.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno, a los ingredientes activos, a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroideos. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo,

Página 12 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otros medicamentos para depresión, desórdenes psiquiátricos, emocionales, enfermedad de Parkinson o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si usted no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos, consulte a su médico antes de tomar este producto.

Precauciones y advertencias:

Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, problemas para respirar, tos crónica como la que ocurre al fumar o una enfermedad pulmonar crónica (tales como bronquitis crónica, asma o enfisema), hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos, enfermedad renal, problemas para orinar debido a un agrandamiento de la próstata, diabetes, enfermedad tiroidea, glaucoma, desordenes de la coagulación, alteraciones hematológicas, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal, en particular gastritis o úlcera gástrica o duodenal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA), anticoagulantes (por ejemplo warfarina), antiagregantes plaquetarios, corticoides orales o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico o algún otro antiagregante plaquetario para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso simultáneo de dos antiinflamatorios tipo AINE, por tanto no se recomienda el consumo de ibuprofeno simultáneamente con medicamentos que contengan diclofenaco, naproxeno, nimesulida, ketoprofeno, meloxicam, celecoxib y similares.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de AINEs. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las





infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs tienen mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno. En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos. El riesgo de ulceración y sangrado del tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de dos AINEs por tanto se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como mayor riesgo de daño de la función renal. El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardíaca, o que consuman ciertos medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor y/o la tos empeoran o persisten por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días o está acompañada de rash. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día). Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando, se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestre de embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento. Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del

Página 14 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Reacciones adversas:

Efectos indeseables

(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente).

Los siguientes efectos colaterales se han relacionado con la administración de los principios activos y están listados de acuerdo al componente y al sistema de órganos correspondiente:

Ibuprofeno

- **Trastornos de la sangre y sistema linfático:** Agranulocitosis, anemia. Raro: leucopenia. Muy raro: trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica.
- **Trastornos cardiacos:** Falla cardiaca, infarto de miocardio, angina de pecho. Muy raros: insuficiencia cardíaca.
- **Trastorno del oído y laberinto:** Vértigo, Frecuentes: Tinnitus. Poco frecuentes: alteraciones auditivas.
- **Trastornos oculares:** Poco frecuentes: Alteraciones visuales (visión borrosa, disminución espontánea, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea). Raro: ambliopía tóxica.
- **Trastornos gastrointestinales:** Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, flatulencia, gastritis, ulceración en la boca, dolor abdominal alto. Frecuentes: dispepsia, pirosis, diarrea, náusea, vómito. Poco frecuentes: hemorragias (melenas, hematemesis), úlcera gástrica o duodenal. Raro: perforación gastrointestinal.
- **Trastorno general y sitio de administración:** Edema, hinchazón y edema periférico. Frecuentes: cansancio.
- **Trastornos hepato biliares:** Trastornos hepáticos, hepatitis. Raros: hepatotoxicidad, ictericia, alteración de la función.
- **Trastornos del sistema inmunológico:** Las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos.

Reacciones de hipersensibilidad: Frecuentes: exantemas y picores. Poco frecuentes: asma, rinitis, urticaria y reacciones alérgicas. Raras: broncoespasmo en pacientes predispuestos, disnea, angioedema. Muy

Página 15 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



raras: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica.

- Infecciones e infestaciones: Meningitis aséptica, meningitis.
- Resultados de laboratorio: Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.
- Trastornos del sistema nervioso: Mareo, accidente cerebrovascular. Frecuentes: cefalea. Muy raros: meningitis aséptica.
- Trastornos psiquiátricos: Nerviosismo. Poco frecuentes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud. Raros: reacciones de tipo psicótico y depresión.
- Trastornos renales y urinarios: Raros: Toxicidad renal, al igual que con otros AINEs, tras el tratamiento prolongado con ibuprofeno se ha observado en algunos casos: nefritis aguda intersticial con hematuria, proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico, falla renal aguda, azoemia, hematuria, necrosis papilar renal.
- Respiratorio, tórax y mediastino: Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria. Muy raros: eritema cutáneo.
- Trastornos vasculares: Raro: edema. Muy raro: Hipertensión.
- Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: Raro: rigidez de cuello.

Dextrometorfano

- Sistema Inmune: Hipersensibilidad

Fenilefrina:

- Cardíaco: Palpitaciones, taquicardia.
- Gastrointestinal: Náusea, vómito.
- Sistema inmune: Hipersensibilidad.
- Sistema nervioso: Mareo, cefalea, hiperactividad psicomotora.
- Psiquiátrico: Excitabilidad, insomnio, irritabilidad, nerviosismo, intranquilidad.
- Piel y tejido subcutáneo: Rash, urticaria.
- Vascular: Hipertensión, incremento de la presión arterial.

Clorfeniramina



- **Sangre y sistema linfático:** Agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia hipoplásica, trombocitopenia.
- **Cardíaco:** Bradicardia, extrasístoles, palpitaciones, taquicardia.
- **Ojos:** Visión deteriorada, visión borrosa.
- **Gastrointestinal:** Constipación, diarrea, sequedad en la boca, náusea, vómito.
- **General y sitio de administración:** Malestar general, fatiga.
- **Sistema inmune:** Shock anafiláctico, hipersensibilidad.
- **Sistema Nervioso:** Coordinación anormal, mareo, cefalea, sedación, somnolencia.
- **Psiquiátrico:** Estado de confusión, euforia, excitabilidad, irritabilidad, nerviosismo, inquietud.
- **Renal y urinario:** Disuria, retención urinaria.
- **Respiratorio, tórax y mediastino:** Sequedad de garganta y/o nasal.
- **Piel y tejido subcutáneo:** Erupción en la piel, reacciones de fotosensibilidad, rash, urticaria

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Consulte a su médico antes de tomar este producto: Si usted está tomando o ha tomado recientemente medicamentos antihipertensivos o simpaticomiméticos. Si está tomando sedantes o tranquilizantes, ya que se puede presentar mayor somnolencia. Evite tomar bebidas alcohólicas, pueden aumentar la somnolencia.

(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)

Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio.

Efecto potenciado de los anticoagulantes orales, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.

Los AINEs pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, incluidos los IECAS o betabloqueantes. El tratamiento conjunto con Inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda. El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otro antiinflamatorio, tanto esteroideo como no





esteroideo, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas. El ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria en uso concomitante, sin embargo no se ha concluido. El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno. La administración con ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de las prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal. La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción del ibuprofeno con posible disminución de su efecto. Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides. Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina, fenitoína y litio con la administración conjunta. El ibuprofeno puede reducir la eficacia de los diuréticos tiazídicos y la furosemida, debido a una inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas, por lo que se debe tener precaución en la terapia combinada. El ibuprofeno puede en ocasiones aumentar la toxicidad del metotrexato. La administración conjunta y hasta 12 días después de ibuprofeno y mefepristona puede disminuir teóricamente la eficacia de la mefepristona. En pacientes con tratamiento en combinación con Pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, se recomienda monitorización.

La administración conjunta con probenecid o sufinpirazona podría provocar aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno, podría requerir ajuste de dosis.

El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones.

El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio.

La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar la hemorragia. En manejo conjunto con zidovudina se podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos en reticulocitos, generando anemia grave unas semanas después de la administración del AINE. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.

El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y niños mayores de 12 años (> a 40 kg): Tome 1 cápsula blanda (líquida) cada 6 a 8 horas, sin exceder de 3 cápsulas blandas (líquidas) (1200 mg de

Página 18 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





ibuprofeno) en 24 horas. Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar. Mayores de 65 años: se debe ajustar la dosis por el médico tratante. Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

Condición de venta: Venta Libre

Norma farmacológica: 16.6.0.0.N10

Así mismo, la Sala considera que del “Documento Local de labeling, Advil Gripe Max, versión 2.0, Julio de 2018”, el interesado debe retirar de indicaciones terapéuticas el ítem beneficios, por cuanto induce a equívocos en relación con la utilidad del medicamento, y así mismo ajustarlo al presente concepto.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.4.3 BENCIDAMINA + GLUCONATO DE CLORHEXIDINA + TIMOL

Expediente : 20143211
Radicado : 20181051033 / 20181171971
Fecha : 27/08/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada 120mL contiene Bencidamina 150 mg + Gluconato de Clorhexidina 0,12% + Timol 0,02%

Forma farmacéutica: Solución Bucal (Enjuague)

Indicaciones:

- Prevención de la gingivitis y enfermedad periodontal
- Aliviar del dolor y la irritación en el tratamiento de la gingivitis (edema, eritema, gingivorragia) y enfermedad periodontal
- Adecuado control de la placa
- Prevención y tratamiento de la mucositis oral

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto



- Pacientes con úlcera péptica, gastritis o hemorragias gastrointestinales.
- No aplicar sobre heridas abiertas, mucosas o piel eczematosa.
- No aplicar en caso de historial de reacciones broncoespásticas (en especial asmáticos), urticaria, angioedema o anafilaxia consecutiva a la administración de antiinflamatorios inhibidores de la síntesis de prostaglandinas
- Pacientes con cáncer de cabeza y cuello que se sometan a radioterapia.

Precauciones y advertencias:

- Consultar de inmediato con un profesional de la salud en caso de presentar alguno de los siguientes: ronchas, sarpullido severo, silbido, dificultad para respirar; sudor frío, sensación de desvanecimiento, hinchazón de la cara, labios, lengua, o garganta.
- No le dé este medicamento a un niño o joven sin el consentimiento de un profesional de la salud. Este medicamento puede causar irritación severa o quemaduras químicas en niños pequeños. En caso de que un niño consuma este producto, contactar urgentemente con el servicio de urgencias.
- No está aprobada para usarse en cualquier persona menor de 18 años de edad.
- No se han llevado a cabo adecuados estudios clínicos sobre los efectos de este producto en mujeres embarazadas ni lactantes.
- Una sobredosis con este componente puede ocurrir solamente si se traga la medicina. Los síntomas de una sobredosis pueden incluir náuseas, dolor de estómago, o apariencia de estar bajo efectos del alcohol.
- Este producto puede manchar los dientes, dentaduras, las prótesis dentales, la lengua, o el interior de la boca. Consultar con un dentista los métodos adecuados para eliminar las manchas. Las manchas pueden ser más difíciles de quitar en los dientes falsos que tienen daño sobre la superficie.
- Evitar comer, beber, o cepillarse los dientes justo después de usar este enjuague bucal.
- No se debe usar ningún otro enjuague bucal a menos que esto haya sido indicado por un médico.

Reacciones adversas:

Efectos secundarios comunes pueden incluir:

- Irritación de la boca o garganta
- Manchas en los dientes o la lengua
- Boca seca
- Sabor inusual o desagradable en la boca
- Sentido del gusto disminuido
- Aumento del sarro

Se clasifican como eventos adversos graves

- Parches blancos o llagas dentro de la boca o en los labios

- Úlceras en la boca
 - Edema de las glándulas salivales
 - Reacciones alérgicas serias: rash de la boca o piel
 - Prurito/edema (cara, lengua, garganta), mareo severo, dificultad para respirar.
 - Poco frecuente: tumefacción, mareos, ardor del estómago y/o dolor epigástrico, vómitos y sabor metálico
-
- En ocasiones muy raras de ha descrito trombocitopenia, leucopenia, irritabilidad e insomnio
 - Debido a su uso externo, no es probable que se produzcan cuadros de intoxicación. En caso de ingestión accidental puede producirse agitación psicomotora, ansiedad, alucinaciones y convulsiones. No tiene tratamiento específico, debiéndose proceder a la realización de lavado gástrico y tratamiento sintomático.

Interacciones:

- Aunque Clorhexidina se absorbe muy poco por el tracto digestivo puede haber una interacción potencial con Disulfiram, debido al contenido de alcohol de los enjuagues bucales. La ingestión de alcohol en los pacientes tratados con Disulfiram puede ocasionar serios efectos secundarios. Los pacientes tratados simultáneamente con Metronidazol y Clorhexidina pueden experimentar una reacción similar a la del Disulfiram.
- La interacción de Bencidamina con Indometacina o Ácido Acetil Salicílico podría aumentar el riesgo de agresión gástrica (efecto ulcerogénico).

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

Enjuagar la boca dos veces al día después de cepillarse los dientes. Medir la dosis usando la taza medidora que viene con el medicamento (media onza/15 ml). Realizar un enjuague bucal por lo menos durante 30 segundos y pasados estos se debe escupir. No se debe tragar el producto. No diluir con agua ni otro producto. No enjuagar la boca con agua u otro enjuague bucal después de usar el producto por lo menos durante 30 minutos.

Este producto debe ser utilizado durante el tiempo y en las cantidades prescritas. En caso de olvido de una dosis, utilizar inmediatamente el producto, previo cepillado de los dientes. En caso de que falte cerca de una hora para la siguiente dosis, deberá ser omitida la dosis olvidada.



Grupo Etario:

Hombres y mujeres mayores de 18 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007886 emitido mediante Acta No. 14 de 2018, numeral 3.1.4.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181051033

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, puesto que el interesado no allegó información clínica suficiente que evidencie la ventaja de usar los tres componentes versus usar dos de los principios activos.

3.1.4.4 HIERRO POLIMALTOSADO + ÁCIDO FÓLICO + VITAMINA D

Expediente : 20142313

Radicado : 20181051051 / 20181173387

Fecha : 28/08/2018

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada cápsula contiene 100mg de Hierro Polimaltosado + 1 mg de Ácido Fólico + 1000UI de Vitamina D

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

- Profilaxis y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro y ácido fólico en mujeres embarazadas, periodo de lactancia y población general.
- Anemias por hemorragias, metrorragias, menorragias.
- Prevención de defectos de cierre del tubo neural.
- Suplemento durante el embarazo

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

- Obstrucción intestinal.
- Hemocromatosis.
- Hemosiderosis.
- Transfusiones sanguíneas repetidas.
- Administración parenteral de hierro.
- Úlcera gástrica o duodenal.
- Anastomosis gastrointestinal.
- Anemia perniciosa.
- Hipercalcemia y/o hipercalcemia.
- Hipervitaminosis D.
- Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal

Precauciones y advertencias:

- Dada su alta biodisponibilidad se recomienda no exceder del tiempo y las dosificaciones sugeridas, tanto en esquema de tratamiento como en la profilaxis.
- Aunque no se ha reportado mancha en los dientes, es importante observar una buena higiene bucal ante la posible aparición de manchas.
- Mantener fuera del alcance de los niños para evitar una intoxicación aguda de hierro por sobredosis.
- En anemia perniciosa el ácido fólico restablece el cuadro hematológico, pero no corrige los trastornos neurológicos.
- El hierro puede teñir las heces de negro y alterar las pruebas para detección de sangre en las heces.
- La vitamina D debe ser utilizada con precaución en pacientes con deterioro de la función renal y se debe monitorizar su efecto sobre los niveles de calcio y fosfato.
- La vitamina D debe prescribirse con precaución en pacientes con Sarcoidosis debido a un posible aumento de la forma activa del colecalciferol; también deben monitorizarse los niveles de calcio en suero y orina.
- No hay evidencia clara sobre la relación entre suplementación con vitamina D y la aparición de cálculos renales, aunque dicha relación es plausible especialmente en pacientes en suplementación simultánea con calcio.
- Los primeros signos y síntomas de hipercalcemia pueden ser cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, sabor metálico, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, debilidad, fatiga, dolor muscular y óseo, ataxia, tinnitus y vértigo. Más tarde, la hipercalcemia puede resultar en confusión mental, prurito, coma, hipertensión, arritmias cardíacas, convulsiones, calcificación metastásica, e insuficiencia renal manifiesta por poliuria, nicturia, polidipsia, y proteinuria.
- El colecalciferol es una forma casi inactiva que requiere de una hidroxilación hepática para ser parcialmente activada. En caso de insuficiencia hepática grave, puede existir una incapacidad para dar lugar a este metabolito, por lo que el colecalciferol sería prácticamente inactivo.

- En caso de insuficiencia renal grave (CLcr menor a 30 ml/minuto), las células tubulares pueden ser incapaces de dar lugar al metabolito activo calcitriol, por lo que la actividad del colecalciferol puede verse muy disminuida

Reacciones adversas:

Comunes:

- Constipación
- Diarrea
- Acidez gástrica
- Pérdida del apetito
- Náuseas
- Dolor abdominal
- Vómito

Raras:

- Reacciones alérgicas severas (Rash, prurito, dificultad para respirar, edema bucal, facial, de los labios o la lengua)
- Deposiciones negras
- Fiebre
- Vómito severo o persistente en compañía de dolor abdominal persistente.
- Hipercalcemia e hipercalciauria
- Prurito, rash y urticaria
- Los primeros signos y síntomas de hipercalcemia pueden ser cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, sabor metálico, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, debilidad, fatiga, dolor muscular y óseo, ataxia, tinitus y vértigo.
- Más tarde, la hipercalcemia puede resultar en confusión mental, prurito, coma, hipertensión, arritmias cardíacas, convulsiones, calcificación metastásica, e insuficiencia renal manifiesta por poliuria, nicturia, polidipsia, y proteinuria

Interacciones:

La interacción puede disminuir el efecto de los siguientes medicamentos:

- Bifosfonatos (p. ej. alendronato, risendronato)
- Cefalosporinas (p.ej. cefalexina)
- Hidantoínas (p.ej. fenitoína)
- Metildopa
- Penicilamina
- Quinolonas (p.ej. ciprofloxacina, levofloxacina)
- Tetraciclinas (p.ej. doxociclina)
- Miméticos de trombopoyetina (p.ej. eltrombopag)
- Hormonas tiroideas (p.ej. levotiroxina)

- Antiácidos con magnesio (almagato, almasilato, magaldrato y otras sales): El colecalciferol también favorece la absorción de magnesio, por lo que podría dar lugar, en ocasiones, a una hipermagnesemia, sobre todo en individuos con insuficiencia renal.
- Ketoconazol: Se ha descrito una disminución de los niveles de calcitriol en pacientes en tratamiento con ketoconazol, que podría generar una disminución de los efectos farmacológicos. Los efectos podrían ser debidos a la inhibición de enzimas que transforman el colecalciferol en sus metabolitos activos.
- Resinas de intercambio iónico: (colestiramina, colestipol). Las resinas de intercambio iónico podrían disminuir la absorción de vitamina D cuando se administran conjuntamente, existiendo la posibilidad de un fracaso terapéutico. Por consiguiente, parece recomendable espaciar la administración de ambos compuestos.
- El uso concomitante de antiepilépticos (Fenitoína, barbitúricos), glucocorticoides y otros medicamentos inductores de enzimas hepáticas, pueden reducir el efecto de la Vitamina D3 mediante su inactivación metabólica.
- La administración de Vitamina D3 puede aumentar el riesgo de toxicidad por digitálicos u otros glucósidos cardíacos, en estos casos se requieren controles electrocardiográficos y monitorización médica estricta.
- Algunos agentes citotóxicos como la Actinomicina y los antifúngicos imidazólicos interfieren con la actividad de la Vitamina D3 inhibiendo la conversión de 25- hidroxivitamina D a 1,25 dihidroxivitamina D, mediante la enzima renal 25-hidroxivitaminaD-1-hidroxilasa.
- El consumo concomitante con fluorouracilo puede aumentar los eventos adversos de éste.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Hierro polimaltosado 100 mg + Ácido Fólico 1 mg oral + Vitamina D 1000 UI, consiste en el consumo de una cápsula diaria con o después de las comidas, según prescripción médica, con abundante agua (8 onzas/240 ml). En caso de estar consumiendo medicamentos que puedan interactuar con estos principios se deberá espaciar por varias horas entre estos productos (ver interacciones medicamentosas).

No se debe consumir la combinación 1 horas antes o dos horas después de antiácidos, huevos, productos integrales, lácteos, café o té.

En caso de olvido de una dosis se deberá tomar lo más pronto posible; en caso de que sea tiempo de la siguiente dosis se deberá omitir la olvidada. No se deben tomar 2 dosis en una misma toma.

Página 25 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grupo Etario:

Hombres y mujeres mayores de 12 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008353 emitido mediante Acta No. 14 de 2018, numeral 3.1.4.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181051051

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.5., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, puesto que los estudios presentados no corresponden a la asociación del producto de la referencia en ninguna de las indicaciones propuestas.

3.1.4.5 DUKARB® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20142101
Radicado : 20181047865 / 20181185158
Fecha : 11/09/2018
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta de Dukarb contiene 60mg de Fimasartan Potásico + 5mg de Amlodipino

Cada tableta recubierta de Dukarb contiene 60mg de Fimasartan Potásico + 10 mg de Amlodipino)

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Dukarb® (fimasartán potásico trihidratado y besilato de amlodipino) está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial no controlada adecuadamente con monoterapia de fimasartán.



Contraindicaciones:

1. Pacientes hipersensibles a los ingredientes activos de este medicamento y derivados de dihidropiridina.
2. Mujeres embarazadas o madres lactantes
3. Pacientes en diálisis (no hay experiencia de uso).
4. Pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.
5. Pacientes con obstrucción biliar.
6. Pacientes con diabetes o insuficiencia renal de moderada a grave (GFR <60 mL/min/1.73 m²) que estén tomando inhibidores de la renina (aliskireno)
7. Pacientes con nefropatía diabética que toman inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA)
8. Este medicamento 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.
9. Pacientes con estenosis aórtica severa.
10. Pacientes en choque.

Precauciones y advertencias:

Precauciones

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico. Se puede presentar hipotensión sintomática en pacientes con disminución del volumen y/o sal (por ejemplo, altas dosis de diuréticos, dieta restringida de sal, diarrea y vómito), particularmente después de iniciar el tratamiento o aumentar la dosis. Estos síntomas, particularmente la disminución del volumen y/o sal, deben corregirse antes de que se inicie el tratamiento o los pacientes deben comenzar con una dosis más baja seguida de un aumento gradual de la dosis ya que los pacientes son monitoreados de cerca. Si se presenta hipotensión sintomática, coloque a los pacientes en posición horizontal e inicie la terapia de líquido intravenoso cuando sea necesario. La administración de Dukarb® puede reanudarse luego de que se estabilice la presión arterial.

Hiperkalemia (hiperpotasemia). Los fármacos que ejercen efectos sobre el sistema renina-angiotensina como este pueden causar hiperkalemia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia renal. Cuando Dukarb® sea administrado a estos pacientes, se recomienda una estrecha vigilancia de la concentración de potasio sérico.

Hipertensión renovascular. Se ha reportado un aumento de las concentraciones de creatinina sérica o urea sanguínea (BUN) en pacientes con estenosis de la arterial renal unilateral o bilateral cuando se administró un inhibidor del receptor de angiotensina II como fimasartán. Aunque Dukarb® nunca se ha administrado a



pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, pueden producirse efectos similares.

Doble inhibición del sistema renina-angiotensina. Se ha informado que los fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina, en particular cuando se coadministran con fármacos que pueden afectar el sistema renina-angiotensina, causan cambios en la función renal, incluida la insuficiencia renal aguda en pacientes sensibles a estos fármacos. Por lo tanto, generalmente no se recomienda la doble inhibición del sistema renina-angiotensina, es decir, la coadministración de un antagonista del receptor de angiotensina II y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. Si es necesario, sin embargo, el tratamiento se puede aplicar de forma limitada a las personas cuya seguridad ha sido confirmada.

Hipotensión sintomática transitoria (choque, pérdida de la alerta, disnea, etc.). Se puede presentar después del tratamiento con fimasartán. Si se presentan estos síntomas, suspenda la administración y administre un tratamiento de respaldo apropiado.

Hipotensión durante procedimientos anestésicos y quirúrgicos. En pacientes que reciben un antagonista del receptor de la angiotensina II, se puede presentar muy raramente hipotensión grave que requiera el tratamiento con líquidos intravenosos o vasopresores, debido a inhibición del sistema renina-angiotensina.

Reducción excesiva de la presión arterial. Al igual que otros agentes hipotensores, la reducción excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede empeorar las enfermedades subyacentes. Se debe tener precaución en estos pacientes.

Efectos sobre el manejo y operación de maquinaria. No se han estudiado los efectos de Dukarb® sobre el manejo y operación de la maquinaria. Sin embargo, a veces pueden aparecer somnolencia y mareo con los agentes que disminuyen la presión arterial, por lo tanto, los pacientes que toman Dukarb® deben ser advertidos sobre estos riesgos al conducir u operar maquinaria.

Insuficiencia cardíaca. En un estudio a largo plazo controlado con placebo (PRAISE-2) para amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) clase III y IV sin etiología isquémica, amlodipino se relacionó al aumento en los reportes de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencias significativas en la tasa de agravamiento de la insuficiencia cardíaca entre amlodipino y placebo.





Insuficiencia hepática. Como todos los bloqueadores de los canales de calcio, la vida media del amlodipino se hizo más prolongada en pacientes con insuficiencia hepática, y no se ha establecido la dosis recomendada para estos pacientes. Por lo tanto, se debe tener precaución en la administración a estos pacientes.

Administración concomitante con otros agentes antihipertensivos. Debido a que puede producirse un efecto hipotensor gradual incluso después de que se haya interrumpido la administración de amlodipino debido a la larga vida media, se debe tener precaución en la dosis y el intervalo de dosificación cuando se administren otros agentes antihipertensivos después de suspender la administración de Dukarb®, y la administración debe realizarse con precaución mientras se observa el estado del paciente.

Angina inestable. Dado que el efecto del amlodipino se manifiesta lentamente, no se puede esperar ningún efecto sobre la angina inestable que requiera tratamiento urgente.

Advertencias

Los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina como fimasartán pueden causar daño o la muerte al feto en desarrollo cuando se administra a mujeres embarazadas (en el segundo o tercer trimestre del embarazo). Por lo tanto, Dukarb® debe suspenderse inmediatamente cuando se detecta el embarazo.

Pacientes que requieren un monitoreo cercano durante el tratamiento con Dukarb®

Depleción de volumen intravascular o de sal. Los pacientes cuyo sistema renina-angiotensina está activado, como los pacientes con depleción de volumen intravascular o sal (por ejemplo, que reciben altas dosis de diuréticos), pueden experimentar hipotensión sintomática en el momento de la administración inicial o aumento de la dosis. Por lo tanto, se requiere una vigilancia estrecha.

Insuficiencia renal. Los pacientes que son sensibles a los fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina pueden experimentar cambios en la función renal. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina II pueden causar oliguria, azoemia progresiva y rara vez insuficiencia renal aguda e incluso la muerte en pacientes cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave).

Hipertensión renovascular. Los pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral pueden tener un mayor riesgo de hipotensión grave o insuficiencia renal cuando se administran fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina.



Estenosis aórtica y mitral, cardiomiopatía obstructiva o hipertrófica. Como con otros vasodilatadores, se requiere precaución especial en pacientes con estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía obstructiva o hipertrófica.

Aldosteronismo primario. Los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responden a los fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina, por lo tanto, no se recomienda Dukarb® en esta población.

Hipotensión severa.

Edad avanzada.

Alergia o hipersensibilidad al amarillo 5 (tartrazina, solo aplica a la tableta de Dukarb® 60/5mg). Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene tartrazina. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Alergia o hipersensibilidad al amarillo 6 (amarillo ocaso FCF, solo aplica para Dukarb® 60/10 mg). Se requiere precaución para pacientes que tienen una alergia o son hipersensibles al amarillo número: 6.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas relacionadas a fimasartán /amlodipino

La seguridad de Dukarb® se evaluó en 257 pacientes de un total de 684 pacientes con hipertensión que recibieron fimasartán/amlodipino de forma concomitante durante un estudio clínico de 8 semanas de administración en pacientes con hipertensión esencial y también durante un estudio clínico de 8 semanas de administración en pacientes con hipertensión que no se controla con monoterapia de fimasartán. La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $<1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$, $<1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10000$), desconocido (no se puede calcular usando la información disponible).

Reacciones adversas relacionadas a fimasartán/amlodipino¹

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Síntomas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo
	Poco frecuente	Mareo postural, cefalea
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Poco frecuente	Edema facial, edema periférico
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Disuria

Página 30 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Desórdenes psiquiátricos	Poco frecuente	Insomnio
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Rubefacción

1) Eventos adversos cuya relación causal con el medicamento se determina como cierta, probable o posible con base en el criterio del investigador.

Reacciones adversas relacionadas a fimasartán

La seguridad de fimasartán se evaluó en 559 pacientes, que habían recibido fimasartán en el intervalo de la dosis de 30 a 120 mg durante 4 a 12 semanas, de un total de 1216 pacientes con hipertensión esencial, reclutados en estudios clínicos y elegibles para análisis de seguridad (es decir, la base de datos de seguridad). Entre estos pacientes, 85 pacientes recibieron fimasartán durante 6 meses o más. La mayoría de los eventos adversos fueron de leves a moderados, transitorios y la tasa de ocurrencia no se relacionó con la dosis. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron dolor de cabeza y mareo. Las reacciones adversas (es decir, los eventos adversos que se consideran definitivamente relacionados, probablemente relacionados o posiblemente relacionados con fimasartán) informados en los estudios clínicos de fimasartán se resumen a continuación.

Reacciones adversas con Fimasartán

Sistema de clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia ¹	Sintomas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea , mareo
	Poco frecuente	Síncope, sedación, migraña
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Dispepsia, vómito, náusea, dolor abdominal superior
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Poco frecuente	Astenia, sensación de cuerpo extraño
Investigaciones	Poco frecuente	Aumento de la enzima hepática (aumento de ALT, aumento de AST), disminución de la cuenta de plaquetas,

		aumento de CPK en sangre
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Poco frecuente	Tos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Espasmos musculares, rigidez musculoesquelética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Prurito, urticaria localizada
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Sofoco, rubefacción
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco frecuente	Disfunción eréctil

1) La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $<1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$, $<1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); muy raro ($<1/10000$), desconocido (no se puede calcular usando la información disponible).

Eventos adversos relacionados con amlodipino

Eventos adversos en estudios clínicos

Amlodipino tiene buena tolerabilidad. En un estudio clínico controlado con placebo realizado en pacientes con hipertensión y angina de pecho, los eventos adversos que ocurrieron con mayor frecuencia son los siguientes:

Trastornos vasculares: rubefacción.

Trastornos generales: fatiga, edema.

Trastornos cardiovasculares: palpitaciones.

Trastornos del sistema nervioso central y periférico: mareo, cefalea, somnolencia.

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, náusea.

No se observaron cambios clínicamente significativos en las pruebas de laboratorio en relación con amlodipino en el estudio clínico.

Eventos adversos en la experiencia postcomercialización



Los eventos adversos que se observaron a una frecuencia relativamente baja después de la comercialización son los siguientes:

Trastornos generales: astenia, malestar general, dolor, aumento de peso, disminución del peso.

Trastornos vasculares: hipotensión, vasculitis.

Trastornos del sistema nervioso: hipertonía, hipoestesia, parestesia, neuropatía periférica, síncope, perversión del gusto, temblores, trastornos extrapiramidales.

Trastornos reproductivos: disfunción sexual (masculina), ginecomastia.

Trastornos gastrointestinales: cambio de hábito intestinal, boca seca, dispepsia, hiperplasia gingival, pancreatitis, vómito.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperglucemia.

Trastornos musculoesqueléticos: artralgia, dolor de espalda, calambres musculares, mialgia.

Trastornos hematopoyéticos: leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos psiquiátricos: insomnio, cambios de humor.

Trastornos respiratorios: tos, disnea, rinitis.

Trastornos de la piel y anexos: alopecia, aumento de la sudoración, púrpura, decoloración de la piel, urticaria.

Trastornos sensoriales: acúfenos, visión anormal.

Trastornos del sistema urinario: frecuencia de la micción, trastorno de la micción, nicturia.

Trastornos del sistema hepatobiliar: en muy raras ocasiones se informaron hepatitis, ictericia, aumentos de las enzimas hepáticas y otros, la mayoría de ellos relacionados con la colestasis. Algunos casos fueron lo suficientemente graves como para requerir hospitalización y se informaron en asociación con el uso de amlodipino, pero en la mayoría de los casos, la relación causal con amlodipino no estuvo clara.

En raras ocasiones se informaron reacciones alérgicas como prurito, erupción cutánea, angioedema y eritema multiforme.



Además, se observaron los siguientes eventos adversos:

Trastornos cardiovasculares: presión arterial disminuida, ocasionales bloqueos sinoauriculares o aurículoventriculares.

Trastornos gastrointestinales: dolor epigástrico, diarrea, heces blandas, estreñimiento, flatulencia en ocasión raras.

Trastornos de la piel: eritromelalgia, erupción maculopapular, etc. pueden ocurrir en raras ocasiones.

Otros: pesadez de cabeza, sofocos, disminución de la tolerancia a la glucosa y debilidad pueden ocurrir ocasionalmente.

Interacciones:

No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas después de la administración concomitante de fimasartán y amlodipino. Las interacciones farmacológicas entre Dukarb® y otros fármacos no se han estudiado.

Las interacciones farmacológicas informadas después de usar fimasartán o amlodipino con otras sustancias son las que se muestran a continuación.

Fimasartán

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio. Fimasartán y otros fármacos que ejercen efectos sobre el sistema renina-angiotensina pueden aumentar el potasio sérico cuando se coadministran con diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona), suplementos de potasio, alternativas salinas que contienen potasio y fármacos que pueden aumentar el potasio sérico (por ejemplo, heparina).

Agentes antihipertensivos. El efecto reductor de la presión arterial de fimasartán puede aumentar cuando se coadministra con otros agentes antihipertensivos, incluidos los diuréticos. Cuando se utilizaron dosis altas de diuréticos previamente, lo que lleva a un estado de volumen reducido, puede producirse una reducción excesiva de la presión arterial con el inicio de fimasartán.

Litio. Se informaron aumentos reversibles de las concentraciones de litio en suero y toxicidades cuando se usó litio con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, mientras que estas reacciones se han notificado muy raramente en caso de que los antagonistas del receptor de angiotensina II se coadministren con litio. Aunque en general no se recomienda la coadministración de litio con fimasartán, si esto fuera necesario, se requerirá una estrecha vigilancia de las concentraciones de litio.



Antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Cuando se coadministran AINE (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, inhibidores de COX-2 como terapia antiinflamatoria) con antagonistas del receptor de la angiotensina II, el efecto reductor de la presión arterial puede disminuir. Se ha informado deterioro de la función renal que incluye insuficiencia renal aguda (generalmente reversible) cuando se coadministra un antagonista del receptor de angiotensina II con un inhibidor de COX-2 en algunos pacientes con insuficiencia renal (por ejemplo, pacientes deshidratados y de edad avanzada con insuficiencia renal). Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se coadministre fimasartán con algún AINE, especialmente en pacientes de edad avanzada. Se requiere una hidratación adecuada en este caso, y la función renal debe controlarse de cerca.

Hidroclorotiazida. No se encontraron interacciones farmacocinéticas significativas entre fimasartán e hidroclorotiazida cuando se administraron conjuntamente.

Doble bloqueo de sistema renina-angiotensina (RAS). El bloqueo doble del RAS mediante la administración concomitante de bloqueadores del receptor de angiotensina, inhibidores ACE o bloqueador de la renina (aliskireno) se asocia con mayores riesgos de hipotensión, síncope, hiperkalemia y cambios en la función renal (incluida insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia. No se coadministre el bloqueador de la renina (aliskireno) con fimasartán en pacientes con diabetes o insuficiencia renal de moderada a grave (GFR <60 mL/min / 1.73 m²). No se recomienda la coadministración de los inhibidores de la ECA con fimasartán y evite el uso del inhibidor ACE con fimasartán en pacientes con nefropatía diabética.

Efectos de otros fármacos sobre el fimasartán

Ketoconazol. La exposición sistémica de fimasartán medida por el área bajo la curva de la concentración-tiempo (AUC) se duplicó aproximadamente cuando se administró fimasartán de forma concomitante con ketoconazol. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administre fimasartán simultáneamente.

Rifampicina u otros inhibidores del transportador OATP1B1. Fimasartán es un sustrato del transportador OAT1 y OATP1B1. Cuando este fármaco se coadministra con rifampicina (inhibidor del transportador OATP1B1), la exposición sistémica (AUC) del fimasartán aumentó aproximadamente 4.6 veces. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de este fármaco con rifampicina. Cuando se coadministra con otros inhibidores del transportador OATP1B1 (por ejemplo, ciclosporina), la exposición sistémica de fimasartán puede aumentar y se requiere precaución.

Efectos de fimasartán sobre otros fármacos



Warfarina. La farmacocinética y la farmacodinamia de la warfarina no se vieron afectadas significativamente por el fimasartán coadministrado.

Atorvastatina. El AUC de la atorvastatina y su metabolito activo no se vieron afectados por fimasartán coadministrado. Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de la atorvastatina y su metabolito activo aumentaron en 1.9 veces y 2.5 veces, respectivamente.

Digoxina. Cuando este fármaco se administró de manera concomitante con digoxina, no hubo un efecto significativo sobre la farmacocinética y la depuración de la digoxina, pero la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de digoxina aumentó un 30%. Es posible que se requiera una vigilancia adecuada para los pacientes que reciben digoxina.

Otras interacciones del fármaco. Fimasartán no inhibe ni induce a las enzimas CYP450.

Amlodipino

Amlodipino fue seguro cuando se administró de forma concomitante con diuréticos tiazídicos, bloqueadores alfa, bloqueadores beta, inhibidores de la ECA, nitratos de acción prolongada, tabletas sublinguales de nitroglicerina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos y agentes hipoglucemiantes orales.

Los datos in vitro indican que amlodipino no tiene ningún efecto sobre la unión a proteínas plasmáticas humanas de digoxina, fenitoína, warfarina e indometacina.

Jugo de toronja. Cuando se toma amlodipino y se ingiere toronja o jugo de toronja, el efecto hipotensor puede aumentar debido al aumento de la biodisponibilidad en algunos pacientes. No se recomienda administrarlo con su consumo.

Los efectos de otros fármacos sobre amlodipino

Cimetidina. La coadministración de amlodipino con cimetidina no alteró la farmacocinética del amlodipino.

Aluminio/magnesio (antiácido). La coadministración de un antiácido de hidróxido de magnesio y aluminio con una dosis única de amlodipino no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética del amlodipino.



Sildenafil. Una dosis única de 100 mg de sildenafil en pacientes con hipertensión esencial no tuvo ningún efecto sobre los parámetros farmacocinéticos del amlodipino. Cuando se usaron amlodipino y sildenafil en combinación, cada agente ejerció de forma independiente su propio efecto reductor de la presión arterial.

Inhibidores del citocromo P3A4. La coadministración de los inhibidores del citocromo P3A4 (eritromicina en adultos jóvenes y diltiazem en pacientes de edad avanzada) con amlodipino produce un aumento del 22% y del 57% de la concentración plasmática de amlodipino, respectivamente, pero su relación clínica no ha sido determinada. No se puede descartar la posibilidad de que los inhibidores potentes del citocromo P3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol y ritonavir) puedan aumentar la concentración plasmática de amlodipino en mayor medida que la que se muestra cuando se administró de manera concomitante con diltiazem. Se debe tener precaución cuando el amlodipino se coadministra con inhibidores de CYP3A4. Sin embargo, no se informaron eventos adversos causados por esta interacción farmacológica.

Inductores del citocromo P3A4. No hay información disponible sobre los efectos cuantitativos de los inductores del citocromo P3A4 sobre el amlodipino. Dado que la administración concomitante con un inductor de citocromo P3A4 (por ejemplo, rifampicina, hierba de san Juan [*Hypericum perforatum*] puede disminuir la concentración plasmática de amlodipino, se debe tener precaución cuando se coadministra amlodipino con inductores del citocromo P3A4.

Los efectos del amlodipino sobre otros fármacos

Atorvastatina. La coadministración de múltiples dosis de 10 mg de amlodipino con 80 mg de atorvastatina no produjo cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos en estado de equilibrio de la atorvastatina.

Digoxina. La coadministración de amlodipino con digoxina no modificó las concentraciones de digoxina sérica ni la depuración renal de la digoxina en voluntarios normales.

Etanol (alcohol). Dosis únicas y múltiples de 10 mg de amlodipino no tuvieron un efecto significativo sobre la farmacocinética del etanol.

Warfarina. La coadministración de amlodipino con warfarina no modificó el tiempo de respuesta de la protrombina a la warfarina.

Ciclosporina. Amlodipino no alteró significativamente la farmacocinética de la ciclosporina en el estudio farmacocinético sobre la ciclosporina.





Tacrolimus. La administración concomitante de amlodipino con tacrolimus puede tener un riesgo de aumento de la concentración sanguínea de tacrolimus. Por lo tanto, cuando este fármaco se administra en pacientes tratados con tacrolimus, debe vigilarse la concentración sanguínea de tacrolimus y la dosis de tacrolimus debe ajustarse adecuadamente para evitar la toxicidad del tacrolimus.

Simvastatina. La administración concomitante de múltiples dosis de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina produjo un aumento del 77% en la exposición sistémica a la simvastatina en comparación con la monoterapia con simvastatina. En pacientes que reciben amlodipino, la dosis máxima de simvastatina por día es de hasta 20 mg

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:
Adultos

La dosis recomendada de Dukarb® es una tableta una vez al día, y el medicamento debe tomarse con agua independientemente de la ingesta de comida. Siempre que sea posible, se recomienda tomar Dukarb® a la misma hora de cada día (por ejemplo, en la mañana).

Se recomienda ajustar la dosis de fimasartán antes de la administración de Dukarb® pero, si la presión arterial no se controla, se puede considerar el cambio inmediato a este medicamento como se muestra a continuación:

- Dukarb® 60/5 mg: administrar en pacientes cuya presión arterial no se controle adecuadamente con la monoterapia de 60 mg de fimasartán.
- Dukarb® 60/10 mg: administrar en pacientes cuya presión arterial no se controle adecuadamente con la monoterapia de 60 mg de fimasartán o con Dukarb® 60/5 mg.

En el caso de los pacientes que tomen fimasartán y amlodipino de forma concomitante, se permite cambiar a Dukarb® (un medicamento de combinación con la misma cantidad de los ingredientes activos individuales) para una administración conveniente del medicamento.

Uso geriátrico

No se requiere ajuste de la dosis inicial para pacientes de edad avanzada (edad $\leq$ 70 años).

Insuficiencia renal



No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (depuración de creatinina 30 - 80 mL/min).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, pero Dukarb® no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de Dukarb® no se han establecido en pacientes pediátricos de 18 años de edad o menos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.2018007883 emitido mediante Acta No. 14 de 2018, numeral 3.1.4.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir vr1_08Feb2018_rev5_ 24Julio2018
- IPL vr1_08Feb2018_rev3_ 08Marzo2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta de Dukarb contiene 60mg de Fimasartan Potásico + 5mg de Amlodipino

Cada tableta recubierta de Dukarb contiene 60mg de Fimasartan Potásico + 10 mg de Amlodipino)

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:



Dukarb® (fimasartán potásico trihidratado y besilato de amlodipino) está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial no controlada adecuadamente con monoterapia de fimasartán o amlodipino.

Contraindicaciones:

1. Pacientes hipersensibles a los ingredientes activos de este medicamento y derivados de dihidropiridina.
2. Mujeres embarazadas o madres lactantes
3. Pacientes en diálisis (no hay experiencia de uso).
4. Pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.
5. Pacientes con obstrucción biliar.
6. Pacientes con diabetes o insuficiencia renal de moderada a grave (GFR <60 mL/min/1.73 m²) que estén tomando inhibidores de la renina (aliskireno)
7. Pacientes con nefropatía diabética que toman inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA)
8. Este medicamento 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.
9. Pacientes con estenosis aórtica severa.
10. Pacientes en choque.

Precauciones y advertencias:

Precauciones

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico. Se puede presentar hipotensión sintomática en pacientes con disminución del volumen y/o sal (por ejemplo, altas dosis de diuréticos, dieta restringida de sal, diarrea y vómito), particularmente después de iniciar el tratamiento o aumentar la dosis. Estos síntomas, particularmente la disminución del volumen y/o sal, deben corregirse antes de que se inicie el tratamiento o los pacientes deben comenzar con una dosis más baja seguida de un aumento gradual de la dosis ya que los pacientes son monitoreados de cerca. Si se presenta hipotensión sintomática, coloque a los pacientes en posición horizontal e inicie la terapia de líquido intravenoso cuando sea necesario. La administración de Dukarb® puede reanudarse luego de que se estabilice la presión arterial.

Hiperkalemia (hiperpotasemia). Los fármacos que ejercen efectos sobre el sistema renina-angiotensina como este pueden causar hiperkalemia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia renal. Cuando Dukarb® sea administrado a estos pacientes, se recomienda una estrecha vigilancia de la concentración de potasio sérico.



Hipertensión renovascular. Se ha reportado un aumento de las concentraciones de creatinina sérica o urea sanguínea (BUN) en pacientes con estenosis de la arterial renal unilateral o bilateral cuando se administró un inhibidor del receptor de angiotensina II como fimasartán. Aunque Dukarb® nunca se ha administrado a pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, pueden producirse efectos similares.

Doble inhibición del sistema renina-angiotensina. Se ha informado que los fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina, en particular cuando se coadministran con fármacos que pueden afectar el sistema renina-angiotensina, causan cambios en la función renal, incluida la insuficiencia renal aguda en pacientes sensibles a estos fármacos. Por lo tanto, generalmente no se recomienda la doble inhibición del sistema renina-angiotensina, es decir, la coadministración de un antagonista del receptor de angiotensina II y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. Si es necesario, sin embargo, el tratamiento se puede aplicar de forma limitada a las personas cuya seguridad ha sido confirmada.

Hipotensión sintomática transitoria (choque, pérdida de la alerta, disnea, etc.). Se puede presentar después del tratamiento con fimasartán. Si se presentan estos síntomas, suspenda la administración y administre un tratamiento de respaldo apropiado.

Hipotensión durante procedimientos anestésicos y quirúrgicos. En pacientes que reciben un antagonista del receptor de la angiotensina II, se puede presentar muy raramente hipotensión grave que requiera el tratamiento con líquidos intravenosos o vasopresores, debido a inhibición del sistema renina-angiotensina.

Reducción excesiva de la presión arterial. Al igual que otros agentes hipotensores, la reducción excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede empeorar las enfermedades subyacentes. Se debe tener precaución en estos pacientes.

Efectos sobre el manejo y operación de maquinaria. No se han estudiado los efectos de Dukarb® sobre el manejo y operación de la maquinaria. Sin embargo, a veces pueden aparecer somnolencia y mareo con los agentes que disminuyen la presión arterial, por lo tanto, los pacientes que toman Dukarb® deben ser advertidos sobre estos riesgos al conducir u operar maquinaria.





Insuficiencia cardíaca. En un estudio a largo plazo controlado con placebo (PRAISE-2) para amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) clase III y IV sin etiología isquémica, amlodipino se relacionó al aumento en los reportes de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencias significativas en la tasa de agravamiento de la insuficiencia cardíaca entre amlodipino y placebo.

Insuficiencia hepática. Como todos los bloqueadores de los canales de calcio, la vida media del amlodipino se hizo más prolongada en pacientes con insuficiencia hepática, y no se ha establecido la dosis recomendada para estos pacientes. Por lo tanto, se debe tener precaución en la administración a estos pacientes.

Administración concomitante con otros agentes antihipertensivos. Debido a que puede producirse un efecto hipotensor gradual incluso después de que se haya interrumpido la administración de amlodipino debido a la larga vida media, se debe tener precaución en la dosis y el intervalo de dosificación cuando se administren otros agentes antihipertensivos después de suspender la administración de Dukarb®, y la administración debe realizarse con precaución mientras se observa el estado del paciente.

Angina inestable. Dado que el efecto del amlodipino se manifiesta lentamente, no se puede esperar ningún efecto sobre la angina inestable que requiera tratamiento urgente.

Advertencias

Los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina como fimasartán pueden causar daño o la muerte al feto en desarrollo cuando se administra a mujeres embarazadas (en el segundo o tercer trimestre del embarazo). Por lo tanto, Dukarb® debe suspenderse inmediatamente cuando se detecta el embarazo.

Pacientes que requieren un monitoreo cercano durante el tratamiento con Dukarb®

Depleción de volumen intravascular o de sal. Los pacientes cuyo sistema renina-angiotensina está activado, como los pacientes con depleción de volumen intravascular o sal (por ejemplo, que reciben altas dosis de diuréticos), pueden experimentar hipotensión sintomática en el momento de la administración inicial o aumento de la dosis. Por lo tanto, se requiere una vigilancia estrecha.



Insuficiencia renal. Los pacientes que son sensibles a los fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina pueden experimentar cambios en la función renal. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina II pueden causar oliguria, azoemia progresiva y rara vez insuficiencia renal aguda e incluso la muerte en pacientes cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave).

Hipertensión renovascular. Los pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral pueden tener un mayor riesgo de hipotensión grave o insuficiencia renal cuando se administran fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina.

Estenosis aórtica y mitral, cardiomiopatía obstructiva o hipertrófica. Como con otros vasodilatadores, se requiere precaución especial en pacientes con estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía obstructiva o hipertrófica.

Aldosteronismo primario. Los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responden a los fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina, por lo tanto, no se recomienda Dukarb® en esta población.

Hipotensión severa.

Edad avanzada.

Alergia o hipersensibilidad al amarillo 5 (tartrazina, solo aplica a la tableta de Dukarb® 60/5mg). Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene tartrazina. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Alergia o hipersensibilidad al amarillo 6 (amarillo ocazo FCF, solo aplica para Dukarb® 60/10 mg). Se requiere precaución para pacientes que tienen una alergia o son hipersensibles al amarillo número: 6.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas relacionadas a fimasartán /amlodipino

La seguridad de Dukarb® se evaluó en 257 pacientes de un total de 684 pacientes con hipertensión que recibieron fimasartán/amlodipino de forma concomitante durante un estudio clínico de 8 semanas de administración en pacientes con hipertensión esencial y también durante un estudio clínico de 8

semanas de administración en pacientes con hipertensión que no se controla con monoterapia de fimasartán. La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $<1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$, $<1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10000$), desconocido (no se puede calcular usando la información disponible).

Reacciones adversas relacionadas a fimasartán/amlodipino¹

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Síntomas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo
	Poco frecuente	Mareo postural, cefalea
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Poco frecuente	Edema facial, edema periférico
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Disuria
Desórdenes psiquiátricos	Poco frecuente	Insomnio
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Rubefacción

1) Eventos adversos cuya relación causal con el medicamento se determina como cierta, probable o posible con base en el criterio del investigador.

Reacciones adversas relacionadas a fimasartán

La seguridad de fimasartán se evaluó en 559 pacientes, que habían recibido fimasartán en el intervalo de la dosis de 30 a 120 mg durante 4 a 12 semanas, de un total de 1216 pacientes con hipertensión esencial, reclutados en estudios clínicos y elegibles para análisis de seguridad (es decir, la base de datos de seguridad). Entre estos pacientes, 85 pacientes recibieron fimasartán durante 6 meses o más. La mayoría de los eventos adversos fueron de leves a moderados, transitorios y la tasa de ocurrencia no se relacionó con la dosis. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron dolor de cabeza y mareo. Las reacciones adversas (es decir, los eventos adversos que se consideran definitivamente relacionados, probablemente relacionados o posiblemente relacionados con fimasartán) informados en los estudios clínicos de fimasartán se resumen a continuación.

Reacciones adversas con Fimasartán

Sistema de clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia ¹	Síntomas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea , mareo
	Poco frecuente	Síncope, sedación, migraña
Trastornos	Poco frecuente	Dispepsia,

Página 44 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

gastrointestinales		vómito, náusea, dolor abdominal superior
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Poco frecuente	Astenia, sensación de cuerpo extraño
Investigaciones	Poco frecuente	Aumento de la enzima hepática (aumento de ALT, aumento de AST), disminución de la cuenta de plaquetas, aumento de CPK en sangre
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Poco frecuente	Tos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Espasmos musculares, rigidez musculoesquelética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Prurito, urticaria localizada
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Sofoco, rubefacción
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco frecuente	Disfunción eréctil

1) La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10000$), desconocido (no se puede calcular usando la información disponible).

Eventos adversos relacionados con amlodipino

Eventos adversos en estudios clínicos

Amlodipino tiene buena tolerabilidad. En un estudio clínico controlado con placebo realizado en pacientes con hipertensión y angina de pecho, los eventos adversos que ocurrieron con mayor frecuencia son los siguientes:

Trastornos vasculares: rubefacción.



Trastornos generales: fatiga, edema.

Trastornos cardiovasculares: palpitaciones.

Trastornos del sistema nervioso central y periférico: mareo, cefalea, somnolencia.

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, náusea.

No se observaron cambios clínicamente significativos en las pruebas de laboratorio en relación con amlodipino en el estudio clínico.

Eventos adversos en la experiencia postcomercialización

Los eventos adversos que se observaron a una frecuencia relativamente baja después de la comercialización son los siguientes:

Trastornos generales: astenia, malestar general, dolor, aumento de peso, disminución del peso.

Trastornos vasculares: hipotensión, vasculitis.

Trastornos del sistema nervioso: hipertonía, hipoestesia, parestesia, neuropatía periférica, síncope, perversión del gusto, temblores, trastornos extrapiramidales.

Trastornos reproductivos: disfunción sexual (masculina), ginecomastia.

Trastornos gastrointestinales: cambio de hábito intestinal, boca seca, dispepsia, hiperplasia gingival, pancreatitis, vómito.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperglucemia.

Trastornos musculoesqueléticos: artralgia, dolor de espalda, calambres musculares, mialgia.

Trastornos hematopoyéticos: leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos psiquiátricos: insomnio, cambios de humor.

Trastornos respiratorios: tos, disnea, rinitis.

Trastornos de la piel y anexos: alopecia, aumento de la sudoración, púrpura, decoloración de la piel, urticaria.



Trastornos sensoriales: acúfenos, visión anormal.

Trastornos del sistema urinario: frecuencia de la micción, trastorno de la micción, nicturia.

Trastornos del sistema hepatobiliar: en muy raras ocasiones se informaron hepatitis, ictericia, aumentos de las enzimas hepáticas y otros, la mayoría de ellos relacionados con la colestasis. Algunos casos fueron lo suficientemente graves como para requerir hospitalización y se informaron en asociación con el uso de amlodipino, pero en la mayoría de los casos, la relación causal con amlodipino no estuvo clara.

En raras ocasiones se informaron reacciones alérgicas como prurito, erupción cutánea, angioedema y eritema multiforme.

Además, se observaron los siguientes eventos adversos:

Trastornos cardiovasculares: presión arterial disminuida, ocasionales bloqueos sinoauriculares o aurículoventriculares.

Trastornos gastrointestinales: dolor epigástrico, diarrea, heces blandas, estreñimiento, flatulencia en ocasión raras.

Trastornos de la piel: eritromelalgia, erupción maculopapular, etc. pueden ocurrir en raras ocasiones.

Otros: pesadez de cabeza, sofocos, disminución de la tolerancia a la glucosa y debilidad pueden ocurrir ocasionalmente.

Interacciones:

No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas después de la administración concomitante de fimasartán y amlodipino. Las interacciones farmacológicas entre Dukarb® y otros fármacos no se han estudiado.

Las interacciones farmacológicas informadas después de usar fimasartán o amlodipino con otras sustancias son las que se muestran a continuación.

Fimasartán

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio. Fimasartán y otros fármacos que ejercen efectos sobre el sistema renina-angiotensina pueden aumentar el potasio sérico cuando se coadministran con diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona), suplementos de potasio, alternativas



salinas que contienen potasio y fármacos que pueden aumentar el potasio sérico (por ejemplo, heparina).

Agentes antihipertensivos. El efecto reductor de la presión arterial de fimasartán puede aumentar cuando se coadministra con otros agentes antihipertensivos, incluidos los diuréticos. Cuando se utilizaron dosis altas de diuréticos previamente, lo que lleva a un estado de volumen reducido, puede producirse una reducción excesiva de la presión arterial con el inicio de fimasartán.

Litio. Se informaron aumentos reversibles de las concentraciones de litio en suero y toxicidades cuando se usó litio con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, mientras que estas reacciones se han notificado muy raramente en caso de que los antagonistas del receptor de angiotensina II se coadministren con litio. Aunque en general no se recomienda la coadministración de litio con fimasartán, si esto fuera necesario, se requerirá una estrecha vigilancia de las concentraciones de litio.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Cuando se coadministran AINE (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, inhibidores de COX-2 como terapia antiinflamatoria) con antagonistas del receptor de la angiotensina II, el efecto reductor de la presión arterial puede disminuir. Se ha informado deterioro de la función renal que incluye insuficiencia renal aguda (generalmente reversible) cuando se coadministra un antagonista del receptor de angiotensina II con un inhibidor de COX-2 en algunos pacientes con insuficiencia renal (por ejemplo, pacientes deshidratados y de edad avanzada con insuficiencia renal). Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se coadministre fimasartán con algún AINE, especialmente en pacientes de edad avanzada. Se requiere una hidratación adecuada en este caso, y la función renal debe controlarse de cerca.

Hidroclorotiazida. No se encontraron interacciones farmacocinéticas significativas entre fimasartán e hidroclorotiazida cuando se administraron conjuntamente.

Doble bloqueo de sistema renina-angiotensina (RAS). El bloqueo doble del RAS mediante la administración concomitante de bloqueadores del receptor de angiotensina, inhibidores ACE o bloqueador de la renina (aliskireno) se asocia con mayores riesgos de hipotensión, síncope, hiperkalemia y cambios en la función renal (incluida insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia. No se coadministre el bloqueador de la renina (aliskireno) con fimasartán en pacientes con diabetes o insuficiencia renal de moderada a grave (GFR <60 mL/min / 1.73 m²). No se recomienda la coadministración de los





inhibidores de la ECA con fimasartán y evite el uso del inhibidor ACE con fimasartán en pacientes con nefropatía diabética.

Efectos de otros fármacos sobre el fimasartán

Ketoconazol. La exposición sistémica de fimasartán medida por el área bajo la curva de la concentración-tiempo (AUC) se duplicó aproximadamente cuando se administró fimasartán de forma concomitante con ketoconazol. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administre fimasartán simultáneamente.

Rifampicina u otros inhibidores del transportador OATP1B1. Fimasartán es un sustrato del transportador OAT1 y OATP1B1. Cuando este fármaco se coadministra con rifampicina (inhibidor del transportador OATP1B1), la exposición sistémica (AUC) del fimasartán aumentó aproximadamente 4.6 veces. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de este fármaco con rifampicina. Cuando se coadministra con otros inhibidores del transportador OATP1B1 (por ejemplo, ciclosporina), la exposición sistemática de fimasartán puede aumentar y se requiere precaución.

Efectos de fimasartán sobre otros fármacos

Warfarina. La farmacocinética y la farmacodinamia de la warfarina no se vieron afectadas significativamente por el fimasartán coadministrado.

Atorvastatina. El AUC de la atorvastatina y su metabolito activo no se vieron afectados por fimasartán coadministrado. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) de la atorvastatina y su metabolito activo aumentaron en 1.9 veces y 2.5 veces, respectivamente.

Digoxina. Cuando este fármaco se administró de manera concomitante con digoxina, no hubo un efecto significativo sobre la farmacocinética y la depuración de la digoxina, pero la concentración máxima (C_{máx}) de digoxina aumentó un 30%. Es posible que se requiera una vigilancia adecuada para los pacientes que reciben digoxina.

Otras interacciones del fármaco. Fimasartán no inhibe ni induce a las enzimas CYP450.

Amlodipino

Amlodipino fue seguro cuando se administró de forma concomitante con diuréticos tiazídicos, bloqueadores alfa, bloqueadores beta, inhibidores de la

Página 49 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ECA, nitratos de acción prolongada, tabletas sublinguales de nitroglicerina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos y agentes hipoglucemiantes orales.

Los datos in vitro indican que amlodipino no tiene ningún efecto sobre la unión a proteínas plasmáticas humanas de digoxina, fenitoína, warfarina e indometacina.

Jugo de toronja. Cuando se toma amlodipino y se ingiere toronja o jugo de toronja, el efecto hipotensor puede aumentar debido al aumento de la biodisponibilidad en algunos pacientes. No se recomienda administrarlo con su consumo.

Los efectos de otros fármacos sobre amlodipino

Cimetidina. La coadministración de amlodipino con cimetidina no alteró la farmacocinética del amlodipino.

Aluminio/magnesio (antiácido). La coadministración de un antiácido de hidróxido de magnesio y aluminio con una dosis única de amlodipino no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética del amlodipino.

Sildenafil. Una dosis única de 100 mg de sildenafil en pacientes con hipertensión esencial no tuvo ningún efecto sobre los parámetros farmacocinéticos del amlodipino. Cuando se usaron amlodipino y sildenafil en combinación, cada agente ejerció de forma independiente su propio efecto reductor de la presión arterial.

Inhibidores del citocromo P3A4. La coadministración de los inhibidores del citocromo P3A4 (eritromicina en adultos jóvenes y diltiazem en pacientes de edad avanzada) con amlodipino produce un aumento del 22% y del 57% de la concentración plasmática de amlodipino, respectivamente, pero su relación clínica no ha sido determinada. No se puede descartar la posibilidad de que los inhibidores potentes del citocromo P3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol y ritonavir) puedan aumentar la concentración plasmática de amlodipino en mayor medida que la que se muestra cuando se administró de manera concomitante con diltiazem. Se debe tener precaución cuando el amlodipino se coadministra con inhibidores de CYP3A4. Sin embargo, no se informaron eventos adversos causados por esta interacción farmacológica.





Inductores del citocromo P3A4. No hay información disponible sobre los efectos cuantitativos de los inductores del citocromo P3A4 sobre el amlodipino. Dado que la administración concomitante con un inductor de citocromo P3A4 (por ejemplo, rifampicina, hierba de san Juan [*Hypericum perforatum*] puede disminuir la concentración plasmática de amlodipino, se debe tener precaución cuando se coadministra amlodipino con inductores del citocromo P3A4.
Los efectos del amlodipino sobre otros fármacos

Atorvastatina. La coadministración de múltiples dosis de 10 mg de amlodipino con 80 mg de atorvastatina no produjo cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos en estado de equilibrio de la atorvastatina.

Digoxina. La coadministración de amlodipino con digoxina no modificó las concentraciones de digoxina sérica ni la depuración renal de la digoxina en voluntarios normales.

Etanol (alcohol). Dosis únicas y múltiples de 10 mg de amlodipino no tuvieron un efecto significativo sobre la farmacocinética del etanol.

Warfarina. La coadministración de amlodipino con warfarina no modificó el tiempo de respuesta de la protrombina a la warfarina.

Ciclosporina. Amlodipino no alteró significativamente la farmacocinética de la ciclosporina en el estudio farmacocinético sobre la ciclosporina.

Tacrolimus. La administración concomitante de amlodipino con tacrolimus puede tener un riesgo de aumento de la concentración sanguínea de tacrolimus. Por lo tanto, cuando este fármaco se administra en pacientes tratados con tacrolimus, debe vigilarse la concentración sanguínea de tacrolimus y la dosis de tacrolimus debe ajustarse adecuadamente para evitar la toxicidad del tacrolimus.

Simvastatina. La administración concomitante de múltiples dosis de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina produjo un aumento del 77% en la exposición sistémica a la simvastatina en comparación con la monoterapia con simvastatina. En pacientes que reciben amlodipino, la dosis máxima de simvastatina por día es de hasta 20 mg

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:



Adultos

La dosis recomendada de Dukarb® es una tableta una vez al día, y el medicamento debe tomarse con agua independientemente de la ingesta de comida. Siempre que sea posible, se recomienda tomar Dukarb® a la misma hora de cada día (por ejemplo, en la mañana).

Se recomienda ajustar la dosis de fimasartán antes de la administración de Dukarb® pero, si la presión arterial no se controla, se puede considerar el cambio inmediato a este medicamento como se muestra a continuación:

- **Dukarb® 60/5 mg:** administrar en pacientes cuya presión arterial no se controle adecuadamente con la monoterapia de 60 mg de fimasartán.
- **Dukarb® 60/10 mg:** administrar en pacientes cuya presión arterial no se controle adecuadamente con la monoterapia de 60 mg de fimasartán o con Dukarb® 60/5 mg.

En el caso de los pacientes que tomen fimasartán y amlodipino de forma concomitante, se permite cambiar a Dukarb® (un medicamento de combinación con la misma cantidad de los ingredientes activos individuales) para una administración conveniente del medicamento.

Uso geriátrico

No se requiere ajuste de la dosis inicial para pacientes de edad avanzada (edad ≤ 70 años).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (depuración de creatinina 30 - 80 mL/min).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, pero Dukarb® no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de Dukarb® no se han establecido en pacientes pediátricos de 18 años de edad o menos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 7.3.0.0.N30



Así mismo, la Sala recomienda negar el Inserto e IPL, ya que no se ajustan a la indicación.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.4.6 NAT B

Expediente : 20131121
Radicado : 2017106610 / 20181003536 / 20181132065
Fecha : 03/07/2018
Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.

Composición: Cada capsula de gelatina blanda contiene:

Vitamina B1	50 mg
Vitamina B2	50 mg
Vitamina B6	50 mg
Vitamina B12	50 mcg
Nicotinamida	50 mg
Calcio Pantotenato	50 mg
Ácido Fólico	100 mg
Colina Bitratrato	50 mg
Biotina	50 mcg
Inositol	50 mg

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina blanda

Indicaciones:

Nat B es una fórmula de alto contenido de vitamina B indicado como suplemento nutricional.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a algún componente de la fórmula.

Precauciones y advertencias: Debe ser usado con cautela por epilépticos tratados con medicación. Consultar con el médico si se están siguiendo tratamientos para cáncer, psoriasis, artritis reumatoide, hipertensión, epilepsia y SIDA pues algunos de estos medicamentos son antagonistas del ácido fólico.



En caso de embarazo y/o lactancia consultar con el médico. Leer las instrucciones cuidadosamente antes de usar. No usar el producto después de la fecha de expiración. No usar el producto si hubiera algún cambio significativo en la apariencia de la cápsula. Mantener fuera del alcance de los niños

Reacciones adversas: En la literatura científica no se ha descrito ningún tipo de efecto secundario, siempre que el producto se tome según la posología indicada.

Interacciones: La administración conjunta de vitamina B12, junto a ciertos antiseoretos gástricos puede dar lugar a una reducción de la absorción oral de la vitamina. Los antiácidos inhiben la absorción de la vitamina B1. Esta puede aumentar los efectos de las sustancias inhibitorias neuromusculares. El ácido fólico puede interferir con los efectos antifolatos del metotrexato.

Vía de administración: Vía oral

Dosificación y Grupo etario: Para adultos 1 cápsula al día, con alimentos

Condición de venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición con el fin de que se revoque la Resolución No. 2018022887 y por el contrario se conceda la aprobación de la solicitud de evaluación farmacológica y los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017106610

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y los argumentos presentados por el interesado que no permiten desvirtuar el concepto emitido mediante Acta No. 09 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.5., la Sala considera que el producto de la referencia no puede clasificarse como medicamento por cuanto no ha demostrado eficacia y seguridad en una indicación médica específica.

El interesado no allega información clínica de la eficacia y seguridad de la asociación en las concentraciones del producto de la referencia. Hace una disertación y referencia a déficits aislados de vitaminas y minerales que no soportan la utilidad de la composición del producto.



Llama la atención a la Sala que las concentraciones del producto no están en concordancia con los requerimientos de un cuadro deficitario de vitaminas, minerales y oligoelementos.

La Sala ratifica el concepto emitido en el Acta No. 17 DE 2017, Segunda Parte, numeral 3.12.1

3.1.4.7 HEMOFOLIC

Expediente : 20128065
Radicado : 2017074194 / 2017168848 / 20181115098
Fecha : 08/06/2018
Interesado : Exeltis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Liconsa S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene 0.745mg de ácido (6s)-5-metiltetrahidrofólico, sal de glucosamina, (quatrefolic®) 0,745 mg, equivalente a (6s)-5-metiltetrahidrofolato 0.400mg y 358mg de pirofosfato férrico 358 mg micronizado, microencapsulado, equivalente a 30 mg de hierro elemental

Forma Farmacéutica: Cápsulas de gelatina blanda

Indicaciones: Prevención y tratamiento de Anemias ferropénicas y megaloblásticas por deficiencia de hierro y ácido fólico, especialmente en el embarazo

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al hierro y/o ácido fólico. Obstrucción intestinal, hemocromatosis, hemosiderosis, transfusiones sanguíneas repetidas, administración parenteral de hierro. Úlcera gástrica o duodenal y anastomosis gastrointestinal. Anemia perniciosa

Precauciones y advertencias: Debe emplearse con precaución y no debe emplearse en combinación con tratamientos de hierro parenteral en casos de úlcera duodenal, carcinoma de estómago o colitis ulcerosa.

Reacciones adversas:

Ácido (6S)-5-metiltetrahidrofólico, sal de glucosamina,
Hipersensibilidad, eritema, erupción cutánea, prurito, malestar general, disnea con broncoespasmo: se ha informado después de la administración oral y parental de ácido fólico, y posiblemente puede presentarse con otras formas de folatos

Comunes

- Gastrointestinales: A altas dosis: pérdida del apetito, náuseas, sabor amargo en la boca, distensión abdominal, flatulencia.
- SNC: con dosis mayores a 15 mg/d se han reportado los siguientes eventos: trastornos del sueño, problemas de concentración, irritabilidad, ansiedad, depresión, confusión, deterioro del juicio.

Hierro

Comunes

- Gastrointestinales: Constipación, náuseas, heces oscuras

Serios:

- Inmunológicos: reacción de hipersensibilidad (0.8%)

Interacciones:

Ácido (6S)-5-metiltetrahidrofólico, sal de glucosamina,

Warfarina: En algunos pacientes, se ha observado interacción entre la glucosamina y la warfarina, que podría resultar en un incremento del riesgo hemorragia

Té: la administración de té y ácido fólico, puede resultar en una reducción de la exposición del folato.

Fenitoína: el uso concomitante fenitoína y folatos puede resultar en una reducción de los niveles séricos de folatos, y en la reducción de la efectividad de la fenitoína.

Pirimetamina: la administración concomitante de folatos y pirimetamina, puede conducir a la pérdida de la eficacia de la pirimetamina

Barbitúricos: la administración concomitante de barbitúricos y folatos puede llevar a una reducción de folatos y a la reducción de la efectividad de los barbitúricos

Nitrofurantoina: el uso de folatos y nitrofurantoina concomitantemente, puede llevar a una reducción de los niveles séricos de folatos.

Metotrexato: la administración de folatos y metotrexato, puede llevar a la reducción de los niveles séricos de los folatos.



Hierro

Eltrombopag: la administración concomitante de Hierro Eltrombopag puede resultar en una reducción de las concentraciones plasmáticas de Eltrombopag

Dimercaprol: La administración concomitante hierro y dimercaprol puede resultar en un incremento de la nefrotoxicidad

Omeprazol. El uso concomitante de hierro y omeprazol puede resultar en una reducción de la biodisponibilidad de hierro no hemo

Norfloxacin, ofloxacin, tetraciclina, moxifloxacin, levofloxacin, doxiciclina, ciprofloxacina la administración concomitante de hierro junto con alguno de estos antibióticos puede resultar en el reducción de la efectividad de estos antibióticos

Penicilamina; el uso concomitante de hierro y penicilamina puede generar una reducción de la efectividad de la penicilamina

Levotiroxina: la administración conjunta de hierro y levotiroxina, puede conducir a hipotiroidismo.

Carbidopa, levodopa, metildopa: el uso concomitante de hierro y carbidopa, levodopa o metildopa puede resultar en una reducción potencial de la efectividad de estos medicamentos

Rabeprazol, lanzoprazol, esomeprazol, pantoprazol: el uso concomitante de hierro y Rabeprazol, lanzoprazol, esomeprazol o pantoprazol puede resultar en una reducción de la biodisponibilidad del hierro.

Bifosfonatos: El uso concomitante de hierro y bifosfonatos puede generar una reducción en la absorción de bifosfonatos

Colestiramina: la administración concomitante de hierro y colestiramina puede resultar en una reducción de la efectividad del hierro

Vía de administración: Oral

Dosificación: 1 cápsula al día

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: N/A



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2018021207 emitido mediante Acta No. 07 de 2018, numeral 3.1.4.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva asociación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 07 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.2., puesto que el interesado no anexa evidencia clínica de que su producto aporta 30 mg de hierro elemental o que sea eficaz en las indicaciones solicitadas. En los estudios clínicos presentados se usa uno de los dos componentes de la asociación de la referencia y el referido con el pirofosfato de hierro es jugo de frutas enriquecido y no cápsulas de gelatina blanda que es la forma farmacéutica del producto de la referencia.

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1 TELMISARTÁN 80 mg + HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg TELMISARTÁN 80 mg + HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg

Expediente : 20149277
Radicado : 20181161437
Fecha : 13/08/2018
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición:

Cada Cápsula contiene minitabletas que contienen 80 mg de Telmisartán y Granulado que contiene 12,5 mg de Hidroclorotiazida.

Cada Cápsula contiene minitabletas que contienen 80 mg de Telmisartán y Granulado que contiene 25 mg de Hidroclorotiazida.

Forma farmacéutica:

Cápsula con Minitabletas y Granulado

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial. Como tratamiento combinado a dosis fija, Telmisartán/Hidroclorotiazida está indicado en pacientes adultos cuya presión arterial no ha logrado controlarse con la monoterapia.

Contraindicaciones:



Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los componentes del producto, o a cualquier derivado de sulfonamidas, como hidroclorotiazida. Segundo y tercer trimestre del embarazo. Colestasis y trastornos obstructivos biliares. Insuficiencia hepática severa. Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min). Hipokalemia refractaria, hipercalcemia. El uso concomitante de Telmisartán/Hidroclorotiazida 80 con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular < 60 mL/min/1,73 m²).

El uso del producto está contraindicado en caso de condiciones hereditarias raras que pueden ser incompatibles con excipientes del producto. Embarazo y estenosis bilateral de la arteria renal.

Precauciones y advertencias:

Embarazo: Los antagonistas del receptor de angiotensina II no se deben iniciar durante el embarazo, a menos que continuar con la terapia se considere como esencial, pacientes planeando quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos, que posean un establecido perfil de seguridad en embarazo.

Cuando se diagnostica embarazo, el tratamiento con antagonistas del receptor de angiotensina II debe suspenderse de inmediato, y de ser apropiado, deberá ser iniciada una terapia alternativa. Insuficiencia hepática, hipertensión renovascular, insuficiencia renal y trasplante de riñón, lactancia, bloqueo dual del sistema reninaangiotensina- aldosterona al añadir un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un inhibidor directo de renina, estenosis aórtica, depleción de volumen intravascular, desequilibrio electrolítico.

Reacciones adversas:

Eventos adversos que ocurren en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Telmisartan / Hidroclorotiazida.



Evento Adverso	Telmisartán/Hidroclorotiazida (N= 414) (%)	Placebo (N= 74) (%)	Telmisartán (N= 209) (%)	Hidroclorotiazida (N= 121) (%)
Fatiga	3	1	3	3
Síntomas similares a la gripe	2	1	2	3
Mareo	5	1	4	6
Diarrea	3	0	5	2
Náuseas	2	0	1	2
Sinusitis	4	3	3	6
Infección del tracto respiratorio superior	8	7	7	10

* Incluye todas las dosis de Telmisartán (20-160 mg), Hidroclorotiazida (6,25 a 25 mg), y combinaciones de los mismos.

Interacciones:

Aliskiren: Es un bloqueador de la renina, que reduce la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I, con la consiguiente reducción de las concentraciones de angiotensina II y aldosterona. No se debe coadministrar con Telmisartán/Hidroclorotiazida en pacientes con diabetes e insuficiencia renal (TFG <60 ml/min).

Digoxina: Cuando se administra Telmisartán con Digoxina, se ha observado aumento en la concentración de Digoxina plasmática máxima (49%) y en la concentración mínima (20%). Por lo tanto se recomienda controlar los niveles de Digoxina al iniciar el tratamiento y ajustar o discontinuar Telmisartán/Hidroclorotiazida para evitar una posible sobredosificación o subdosificación con Digoxina.

Litio: Se han descrito aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Los casos también han sido reportados con antagonistas de los receptores de angiotensina II incluyendo Telmisartán. Los diuréticos disminuyen la depuración renal del litio y añaden un alto riesgo de toxicidad por litio. Por lo tanto no debe utilizarse con diuréticos.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2): En pacientes adultos mayores, con depleción de volumen (incluidas las relativas a la terapia con diuréticos), o con la función renal comprometida, la administración concomitante de AINEs, incluyendo los inhibidores de la COX-2, con antagonistas de los receptores angiotensina II, incluyendo Telmisartán, pueden producir un deterioro de la función renal, incluyendo posible falla renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Por lo tanto se recomienda controlar periódicamente la función renal en pacientes que reciben Telmisartán/Hidroclorotiazida y tratamiento con AINEs.



La administración de un AINEs puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos.

Ramipril y Ramiprilato (metabolito activo del Ramipril): Cuando se administra de manera conjunta el Telmisartán y Ramipril, la respuesta puede ser mayor debido a los efectos farmacodinámicos posiblemente aditivos de los fármacos combinados, llevando al paciente a hipotensión y falla renal aguda.

Warfarina: Cuando se administró Telmisartán durante 10 días, se observó una ligera disminución en la concentración media de Warfarina en el plasma; esta disminución no dio lugar a un cambio en la INR (International Normalized Ratio).

Cuando se administra Hidroclorotiazida con los siguientes fármacos:

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: Puede producirse una potenciación de la hipotensión ortostática.

Medicamentos antidiabéticos (fármacos orales e insulina): Puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético.

Otros fármacos antihipertensivos: efecto aditivo o potenciación.

Colestiramina y resinas de Colestipol: la absorción de Hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico. Dosis únicas de Colestiramina o Colestipol fijan la Hidroclorotiazida y reducen su absorción en el tracto gastrointestinal hasta 85%.

Corticosteroides: Aumenta la pérdida de electrolitos, produciendo hipopotasemia especialmente.

Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina): Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras, pero no suficiente para no ser utilizadas.

Relajantes musculares no despolarizantes, Tubocurarina: Posible aumento de la sensibilidad al relajante muscular.

Metformina: La metformina debe utilizarse con precaución; existe riesgo de acidosis láctica, inducida por un posible fallo de la función renal asociado a hidroclorotiazida.

Sales de calcio: Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los niveles de calcio en suero debido a una excreción reducida. Si es necesario prescribir suplementos de calcio, los niveles de éste en suero deben monitorizarse y proceder al correspondiente ajuste de dosis.



Betabloqueantes y diazóxido: El efecto hiperglucemiante de los betabloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

Anticolinérgicos: La Atropina y el Biperideno pueden aumentar la biodisponibilidad de diuréticos del tipo de las tiazidas al reducir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciamiento gástrico.

Amantadina: Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos ocasionados por la amantadina.

Citotóxicos: Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos como la cilofosfamida y el metotrexato y potenciar sus efectos mielosupresores. Con base a sus propiedades farmacológicas es posible que los siguientes medicamentos potencien el efecto hipotensor de todos los antihipertensivos incluyendo Telmisartán: baclofeno, amifostina. Además, la hipotensión ortostática puede agravarse por el alcohol, los barbitúricos, los narcóticos o los antidepresivos.

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:

Telmisartán/Hidroclorotiazida debe formularse a pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente solo con Telmisartán. Se recomienda la titulación individual de la dosis de cada uno de los dos componentes, antes de cambiar a la asociación a dosis fijas. Si el estado clínico del paciente lo permite, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a las asociaciones fijas. Hipertensión arterial: La dosis inicial habitual de Telmisartán es de 40 mg una vez al día; la respuesta clínica al tratamiento está en el rango de 20 a 80 mg dosis. Los pacientes con depleción de volumen intravascular deberán corregir dicha condición antes de iniciar la terapia con Telmisartán/Hidroclorotiazida y estar bajo estricta supervisión médica. La Hidroclorotiazida es eficaz a dosis de 12,5 mg a 50 mg una vez al día. Para minimizar los efectos secundarios independiente de la dosis, es generalmente apropiado comenzar la terapia de combinación solo después de que un paciente ha fallado para lograr el efecto deseado con la monoterapia.

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia.



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que tratándose de una nueva forma farmacéutica y conocidas las clases biofarmaceuticas de los principios activos, es necesario se allegue un estudio de bioequivalencia que permita evaluar la adecuada disponibilidad de los principios activos.

3.1.5.2 IBANDRONATO 150 mg + VITAMINA D 30000 UI

Expediente : 20150127
Radicado : 20181172689
Fecha : 27/08/2018
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda contiene 150mg de Ibandronato + Vitamina D 30000UI

Forma farmacéutica:

Cápsula Blanda

Indicaciones:

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en hombres, para prevenir fracturas y para reducir el riesgo de insuficiencia de vitamina D3.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Hipercalcemia y/o hipercalciuria. Hipervitaminosis D. Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal.

La combinación de Ibandronato 150 mg y Vitamina D 30000 UI no debe usarse en personas con hipersensibilidad conocida o sospechada a cualquiera de los principios activos.

Precauciones y advertencias:

Los bifosfonatos se han asociado con disfagia, esofagitis y úlceras esofágicas o gástricas. Por lo tanto, habrá que prestar especial atención en pacientes con antecedentes de prolongación del tránsito esofágico y cumplir las normas de administración. Se informará a los pacientes que deberán interrumpir el tratamiento y acudir al médico si aparecen síntomas de irritación esofágica como disfagia reciente o progresiva, dolor con la deglución, dolor retroesternal o ardor de estómago. Se recomienda precaución cuando se administren los bifosfonatos junto con AINE ya que se asocian con irritación gastrointestinal. No se recomienda la administración del Ibandronato mensual en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min.





La vitamina D debe ser utilizada con precaución en pacientes con deterioro de la función renal y se debe monitorizar su efecto sobre los niveles de calcio y fosfato. En pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, las células tubulares pueden ser incapaces de dar lugar al metabolito activo de Vitamina D3 (calcitriol), por lo que la actividad del Colecalciferol puede verse disminuida. No hay evidencia clara sobre la relación entre suplementación con vitamina D y la aparición de cálculos renales, aunque dicha relación es plausible especialmente en pacientes que se haga suplementación simultánea con calcio. El hígado no desempeña ningún papel importante para la depuración del Ácido Ibandrónico, que no se metaboliza sino que se elimina mediante excreción renal y captación ósea. Por consiguiente, no es necesario ajustar la posología en las pacientes con alteraciones hepáticas. El Colecalciferol es una forma casi inactiva que requiere de una hidroxilación hepática para ser parcialmente activada. En caso de insuficiencia hepática grave, puede existir una incapacidad para dar lugar a este metabolito, por lo que el Colecalciferol sería prácticamente inactivo.

La vitamina D debe prescribirse con precaución en pacientes con Sarcoidosis debido a un posible aumento de la forma activa del Colecalciferol, también deben monitorizarse los niveles de calcio en suero y orina. Si se presentan síntomas severos de dolor muscular u osteoarticular, se recomienda suspender el tratamiento. Niños y adolescentes: No se dispone de datos sobre el uso del Ibandronato en estos grupos de edad.

Categoría C. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. El Ibandronato de sodio debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial supera el riesgo para la madre y el feto. Los bifosfonatos se incorporan a la matriz ósea, desde donde son liberados gradualmente durante periodos de semanas a años. El grado de incorporación de los bifosfonatos en el hueso adulto y por lo tanto la cantidad disponible para la liberación de nuevo en la circulación sistémica, está directamente relacionada con la dosis total y la duración del uso de bifosfonatos. Aunque no existen datos sobre el riesgo fetal en seres humanos, los bifosfonatos no causan daño al feto en animales y los datos en animales sugieren que la absorción de bifosfonatos en el hueso fetal es mayor que en el hueso materno. Por lo tanto, existe un riesgo teórico de daño fetal (por ejemplo, anomalías esqueléticas y otros) si una mujer queda embarazada después de completar un curso de la terapia con bifosfonatos. El impacto de las variables tales como el tiempo entre el cese del tratamiento con bifosfonato y la concepción, el bifosfonato utilizado, y la vía de administración (intravenosa versus oral) no se ha establecido.

Reacciones adversas:





El Ibandronato puede producir reacciones serias y reacciones comunes. Dentro de las reacciones serias descritas, se encuentran: Reacción de hipersensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson, anafilaxia, hipocalcemia, osteonecrosis de la mandíbula, dolor muscular esquelético severo, fractura atípica de fémur, uveítis, escleritis, disfagia, esofagitis, úlcera esofágica, erosión esofágica, perforación esofágica, estrechez esofágica y úlcera gástrica o duodenal. Las reacciones comunes descritas son: Artralgia, influenza, dolor de espalda, hipertensión, dolor abdominal, síndrome similar a la influenza, hipercolesterolemia, dispepsia, náusea, constipación, dolor de cabeza, infección del tracto urinario, fatiga, rash, diarrea, mareo, dolor en las extremidades, gastritis, mialgias, insomnio, depresión, osteoartritis localizada y calambres musculares. También, se han notificado casos de síntomas pseudogripales de carácter transitorio típicamente relacionados con la primera dosis de Ibandronato 150 mg, dosis mensual. Estos síntomas fueron generalmente de duración corta, de intensidad leve o moderada y remitieron sin requerir medidas adicionales tras la continuación del tratamiento. El síndrome pseudogripal incluye todos los acontecimientos producidos durante la fase aguda de la reacción y síntomas como mialgia, artralgia, fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, pérdida del apetito o dolor óseo. En relación a la vitamina D, se describen reacciones poco frecuentes ($>1/1000$ a $<1/100$) tales como la hipercalcemia e hipercalcemia y reacciones raras ($>1/10000$ a $<1/1000$) como prurito, rash y urticaria. Los primeros signos y síntomas de hipercalcemia pueden ser cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, sabor metálico, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, debilidad, fatiga, dolor muscular y óseo, ataxia, tinnitus y vértigo. Más tarde, la hipercalcemia puede resultar en confusión mental, prurito, coma, hipertensión, arritmias cardíacas, convulsiones, calcificación metastásica, e insuficiencia renal manifiesta por poliuria, nicturia, polidipsia, y proteinuria.

Interacciones:

Los suplementos de calcio, los antiácidos y otros medicamentos para administración oral que contienen cationes multivalentes como aluminio, magnesio e hierro dificultan la absorción del Ibandronato. No se debe ingerir ningún otro medicamento por vía oral al menos 6 horas antes o 1 hora después de administrar el Ibandronato.

El Colecalciferol también favorece la absorción de magnesio, por lo que podría dar lugar, en ocasiones, a una hipermagnesemia cuando se administra con sales de magnesio, sobre todo en individuos con insuficiencia renal.

Se recomienda especial precaución en caso que el bifosfonato se administre con aminoglucósidos, ya que ambos medicamentos pueden disminuir los niveles de calcio sérico durante periodos de tiempo prolongados.



El uso concomitante de antiepilépticos (Fenitoína, barbitúricos), glucocorticoides y otros medicamentos inductores de enzimas hepáticas, pueden reducir el efecto de la Vitamina D3 mediante su inactivación metabólica.

Se sugiere realizar un control clínico de los pacientes que reciban vitamina D y anticonvulsivantes, siendo necesario en ocasiones, un aumento de la dosis de los suplementos de vitamina D.

La administración de Vitamina D3 puede aumentar el riesgo de toxicidad por digitálicos u otros glucósidos cardíacos, en estos casos se requieren controles electrocardiográficos y monitorización médica estricta. Aunque no hay datos que lo avalen, teóricamente, la hipercalcemia que puede ser producida por la vitamina D podría dar lugar a un aumento de la toxicidad de la digoxina, con la aparición de arritmias.

Las resinas de intercambio iónico (Colestiramina, hidrocloreto de Colestipol, Orlistat) o algunos laxantes como el aceite de Parafina, podrían disminuir la absorción gastrointestinal de vitamina D cuando se administran conjuntamente, existiendo la posibilidad de un fracaso terapéutico. Por consiguiente, parece recomendable espaciar la administración de ambos compuestos.

Algunos agentes citotóxicos como la Actinomicina y los antifúngicos imidazólicos interfieren con la actividad de la Vitamina D3 inhibiendo la conversión de 25-hidroxitamina D a 1,25 dihidroxivitamina D, mediante la enzima renal 25-hidroxitaminaD-1-hidroxilasa.

Se ha descrito una disminución de los niveles de calcitriol en pacientes en tratamiento con ketoconazol, que podría generar una disminución de los efectos farmacológicos. Los efectos podrían ser debidos a la inhibición de enzimas que transforman el colecalciferol en sus metabolitos activos.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Hombres y Mujeres, mayores de 18 años.

La pauta de administración del Ibandronato + Vitamina D3 150 mg/30.000 UI oral es una cápsula al mes, preferiblemente el mismo día de cada mes, después del ayuno nocturno (como mínimo de 6 horas) y 1 hora antes del desayuno o de la primera bebida distinta del agua o de cualquier otro medicamento o suplemento por vía oral, incluido el calcio.





Se debe ingerir la cápsula entera, no se deben masticar debido al riesgo potencial de úlceras bucofaríngeas. Se debe recomendar al paciente no acostarse durante por lo menos 30 minutos siguientes a la toma de la combinación de Ibandronato + Vitamina D3.

No tomar la cápsula a la hora de acostarse o antes de levantarse.

- En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar una cápsula la mañana siguiente al día que en que recuerde que olvidó la dosis, a menos que le queden 7 días o menos, en cuyo caso esperará y continuará ingiriendo la dosis mensual en la fecha originalmente elegida. No se deberán ingerir dos cápsulas en una misma semana.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada cápsula blanda contiene 150mg de Ibandronato + Vitamina D 30000UI

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones:

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en hombres, para prevenir fracturas y para reducir el riesgo de insuficiencia de vitamina D3.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Hipercalcemia y/o hipercalciuria. Hipervitaminosis D. Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal.

La combinación de Ibandronato 150 mg y Vitamina D 30000 UI no debe usarse en personas con hipersensibilidad conocida o sospechada a cualquiera de los principios activos.



Precauciones y advertencias:

Los bifosfonatos se han asociado con disfagia, esofagitis y úlceras esofágicas o gástricas. Por lo tanto, habrá que prestar especial atención en pacientes con antecedentes de prolongación del tránsito esofágico y cumplir las normas de administración. Se informará a los pacientes que deberán interrumpir el tratamiento y acudir al médico si aparecen síntomas de irritación esofágica como disfagia reciente o progresiva, dolor con la deglución, dolor retroesternal o ardor de estómago. Se recomienda precaución cuando se administren los bifosfonatos junto con AINE ya que se asocian con irritación gastrointestinal. No se recomienda la administración del Ibandronato mensual en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min. La vitamina D debe ser utilizada con precaución en pacientes con deterioro de la función renal y se debe monitorizar su efecto sobre los niveles de calcio y fósforo. En pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, las células tubulares pueden ser incapaces de dar lugar al metabolito activo de Vitamina D3 (calcitriol), por lo que la actividad del Colecalciferol puede verse disminuida. No hay evidencia clara sobre la relación entre suplementación con vitamina D y la aparición de cálculos renales, aunque dicha relación es plausible especialmente en pacientes que se haga suplementación simultánea con calcio. El hígado no desempeña ningún papel importante para la depuración del Ácido Ibandrónico, que no se metaboliza sino que se elimina mediante excreción renal y captación ósea. Por consiguiente, no es necesario ajustar la posología en las pacientes con alteraciones hepáticas. El Colecalciferol es una forma casi inactiva que requiere de una hidroxilación hepática para ser parcialmente activada. En caso de insuficiencia hepática grave, puede existir una incapacidad para dar lugar a este metabolito, por lo que el Colecalciferol sería prácticamente inactivo.

La vitamina D debe prescribirse con precaución en pacientes con Sarcoidosis debido a un posible aumento de la forma activa del Colecalciferol, también deben monitorizarse los niveles de calcio en suero y orina. Si se presentan síntomas severos de dolor muscular u osteoarticular, se recomienda suspender el tratamiento. Niños y adolescentes: No se dispone de datos sobre el uso del Ibandronato en estos grupos de edad.

Categoría C. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. El Ibandronato de sodio debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial supera el riesgo para la madre y el feto. Los bifosfonatos se incorporan a la matriz ósea, desde donde son liberados gradualmente durante periodos de semanas a años. El grado de incorporación de los bifosfonatos en el hueso adulto y por lo tanto la cantidad disponible para la liberación de nuevo en la circulación sistémica, está directamente relacionada con la dosis total y la duración del uso de bifosfonatos. Aunque no existen





datos sobre el riesgo fetal en seres humanos, los bifosfonatos no causan daño al feto en animales y los datos en animales sugieren que la absorción de bifosfonatos en el hueso fetal es mayor que en el hueso materno. Por lo tanto, existe un riesgo teórico de daño fetal (por ejemplo, anomalías esqueléticas y otros) si una mujer queda embarazada después de completar un curso de la terapia con bifosfonatos. El impacto de las variables tales como el tiempo entre el cese del tratamiento con bifosfonato y la concepción, el bifosfonato utilizado, y la vía de administración (intravenosa versus oral) no se ha establecido.

Reacciones adversas:

El Ibandronato puede producir reacciones serias y reacciones comunes. Dentro de las reacciones serias descritas, se encuentran: Reacción de hipersensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson, anafilaxia, hipocalcemia, osteonecrosis de la mandíbula, dolor musculo esquelético severo, fractura atípica de fémur, uveítis, escleritis, disfagia, esofagitis, ulcera esofágica, erosión esofágica, perforación esofágica, estrechez esofágica y ulcera gástrica o duodenal. Las reacciones comunes descritas son: Artralgia, influenza, dolor de espalda, hipertensión, dolor abdominal, síndrome similar a la influenza, hipercolesterolemia, dispepsia, náusea, constipación, dolor de cabeza, infección del tracto urinario, fatiga, rash, diarrea, mareo, dolor en las extremidades, gastritis, mialgias, insomnio, depresión, osteoartritis localizada y calambres musculares. También, se han notificado casos de síntomas seudogripales de carácter transitorio típicamente relacionados con la primera dosis de Ibandronato 150 mg, dosis mensual. Estos síntomas fueron generalmente de duración corta, de intensidad leve o moderada y remitieron sin requerir medidas adicionales tras la continuación del tratamiento. El síndrome seudogripal incluye todos los acontecimientos producidos durante la fase aguda de la reacción y síntomas como mialgia, artralgia, fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, pérdida del apetito o dolor óseo. En relación a la vitamina D, se describen reacciones poco frecuentes ($>1/1000$ a $<1/100$) tales como la hipercalcemia e hipercalciuria y reacciones raras ($>1/10000$ a $<1/1000$) como prurito, rash y urticaria. Los primeros signos y síntomas de hipercalcemia pueden ser cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, sabor metálico, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, debilidad, fatiga, dolor muscular y óseo, ataxia, tinnitus y vértigo. Más tarde, la hipercalcemia puede resultar en confusión mental, prurito, coma, hipertensión, arritmias cardíacas, convulsiones, calcificación metastásica, e insuficiencia renal manifiesta por poliuria, nicturia, polidipsia, y proteinuria.

Interacciones:

Los suplementos de calcio, los antiácidos y otros medicamentos para administración oral que contienen cationes multivalentes como aluminio,



magnesio e hierro dificultan la absorción del Ibandronato. No se debe ingerir ningún otro medicamento por vía oral al menos 6 horas antes o 1 hora después de administrar el Ibandronato.

El Colecalciferol también favorece la absorción de magnesio, por lo que podría dar lugar, en ocasiones, a una hipermagnesemia cuando se administra con sales de magnesio, sobre todo en individuos con insuficiencia renal.

Se recomienda especial precaución en caso que el bifosfonato se administre con aminoglucósidos, ya que ambos medicamentos pueden disminuir los niveles de calcio sérico durante periodos de tiempo prolongados.

El uso concomitante de antiepilépticos (Fenitoína, barbitúricos), glucocorticoides y otros medicamentos inductores de enzimas hepáticas, pueden reducir el efecto de la Vitamina D3 mediante su inactivación metabólica.

Se sugiere realizar un control clínico de los pacientes que reciban vitamina D y anticonvulsivantes, siendo necesario en ocasiones, un aumento de la dosis de los suplementos de vitamina D.

La administración de Vitamina D3 puede aumentar el riesgo de toxicidad por digitálicos u otros glucósidos cardíacos, en estos casos se requieren controles electrocardiográficos y monitorización médica estricta. Aunque no hay datos que lo avalen, teóricamente, la hipercalcemia que puede ser producida por la vitamina D podría dar lugar a un aumento de la toxicidad de la digoxina, con la aparición de arritmias.

Las resinas de intercambio iónico (Colestiramina, hidrocloreto de Colestipol, Orlistat) o algunos laxantes como el aceite de Parafina, podrían disminuir la absorción gastrointestinal de vitamina D cuando se administran conjuntamente, existiendo la posibilidad de un fracaso terapéutico. Por consiguiente, parece recomendable espaciar la administración de ambos compuestos.

Algunos agentes citotóxicos como la Actinomicina y los antifúngicos imidazólicos interfieren con la actividad de la Vitamina D3 inhibiendo la conversión de 25- hidroxivitamina D a 1,25 dihidroxivitamina D, mediante la enzima renal 25- hidroxivitaminaD-1-hidroxilasa.

Se ha descrito una disminución de los niveles de calcitriol en pacientes en tratamiento con ketoconazol, que podría generar una disminución de los efectos



farmacológicos. Los efectos podrían ser debidos a la inhibición de enzimas que transforman el colecalciferol en sus metabolitos activos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Hombres y Mujeres, mayores de 18 años.

La pauta de administración del Ibandronato + Vitamina D3 150 mg/30.000 UI oral es una cápsula al mes, preferiblemente el mismo día de cada mes, después del ayuno nocturno (como mínimo de 6 horas) y 1 hora antes del desayuno o de la primera bebida distinta del agua o de cualquier otro medicamento o suplemento por vía oral, incluido el calcio.

Se debe ingerir la cápsula entera, no se deben masticar debido al riesgo potencial de úlceras bucofaríngeas. Se debe recomendar al paciente no acostarse durante por lo menos 30 minutos siguientes a la toma de la combinación de Ibandronato + Vitamina D3.

No tomar la cápsula a la hora de acostarse o antes de levantarse.

- En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar una cápsula la mañana siguiente al día que en que recuerde que olvidó la dosis, a menos que le queden 7 días o menos, en cuyo caso esperará y continuará ingiriendo la dosis mensual en la fecha originalmente elegida. No se deberán ingerir dos cápsulas en una misma semana.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.6.0.N20

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.5.3 IBUPROFENO 200 mg + CAFÉÍNA 65 mg

Expediente : 20151053

Radicado : 20181186072

Fecha : 12/09/2018

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S



Composición:

Cada tableta recubierta contiene Ibuprofeno 200 mg + Cafeína 65 mg

Forma farmacéutica:

Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

- Indicado para el manejo sintomático del dolor de cualquier etiología, de intensidad leve a moderada (dolor de origen dental, dolor posquirúrgico, dolor de cabeza, migraña). Dismenorrea primaria. Cuadros febriles (antipirético).
- Tratamiento de enfermedades inflamatorias y procesos reumáticos tanto agudos como crónicos, incluyendo la artritis idiopática juvenil, espondilitis anquilopoyética, artrosis, artritis (reumatoide, psoriásica, gotosa etc.) y tratamiento sintomático de la inflamación no reumática

Contraindicaciones:

- Crisis de asma asociada a la administración de antiinflamatorios no esteroideos
- Derrame cerebral
- Hemorragia gastrointestinal
- Hemorragia gastrointestinal asociada a la administración de AINES
- Hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos
- Hipersensibilidad a los arilcarboxílicos
- Hipersensibilidad a los derivados xánticos
- Hipersensibilidad a los salicilatos
- Hipersensibilidad a uno de los componentes
- Insuficiencia cardíaca grave no controlada
- Insuficiencia hepática grave
- Insuficiencia renal grave: aclaramiento de la creatinina < 30 ml/min
- Lupus eritematoso agudo diseminado
- Niños menores de 12 años
- Perforación gastrointestinal asociada a la administración de AINES
- Úlcera gastroduodenal en evolución
- Embarazo, 4 últimos meses

Precauciones y advertencias:

- Antecedentes de enfermedad de Crohn
- Antecedentes de recto-colitis hemorrágica
- Asma
- Diabetes
- Enfermedad digestiva, antecedentes
- Hipertensión arterial
- Insuficiencia cardíaca

- Sujeto anciano
- Tratamiento prolongado
- Embarazo, 5 primeros meses
- Lactancia
- No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular. Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente.
- Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comúnmente conocidas, pero de baja frecuencia se reportan en frecuencia de ($<1/1\ 000$) en especialidades hematológicas como: (anemia), sistema nervioso (cefalea y rigidez en la nuca).

De frecuencia no conocida en todas las especialidades se tienen diferentes reacciones adversas como se verán a continuación:

Urología y nefrología:

Insuficiencia renal

Necrosis papilar renal

Nefropatía intersticial

Poliuria

Síndrome nefrótico

Sistema digestivo:

Diarrea

Dispepsia

Dolor abdominal

Hemorragia gastrointestinal

Náuseas

Perforación gastrointestinal

Trastorno digestivo

Vómito

Úlcera digestiva

Sistema respiratorio:

Crisis asmática

Disnea



Sistema cardiovascular:

Shock

Hipotensión arterial

Taquicardia

Psiquiatría:

Insomnio

Desorientación temporo - espacial

Depresión

Ansiedad

Agitación

Ataque de pánico

Interacciones:

NO se recomienda la interacción de Ibuprofeno con:

ASA: Aumento del riesgo ulcerógeno y hemorrágico digestivo.

Anticoagulantes orales: Aumento del riesgo hemorrágico del anticoagulante oral (agresión de la mucosa gastroduodenal por los antiinflamatorios no esteroideos).

Antiinflamatorios no esteroideos: Con los demás antiinflamatorios no esteroideos: aumento del riesgo de aparición de úlceras y hemorragias digestivas.

Heparinas de bajo peso molecular: Aumento del riesgo hemorrágico (agresión de la mucosa gastroduodenal por los antiinflamatorios no esteroideos).

Heparinas no fraccionadas: Aumento del riesgo hemorrágico (agresión de la mucosa gastroduodenal por los antiinflamatorios no esteroideos).

Litio: Aumento de la litemia, que puede alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio).

Metotrexato: Aumento de la toxicidad hematológica del metotrexato (disminución del aclaramiento renal del metotrexato por acción de los antiinflamatorios).

Pemetrexed: Riesgo de aumento de la toxicidad del pemetrexed (disminución de su aclaramiento renal por los antiinflamatorios no esteroideos).

Valdecoxib: Con los demás antiinflamatorios no esteroideos: aumento del riesgo de aparición de úlceras y hemorragias digestivas.

Enoxacina: Aumento de las concentraciones plasmáticas de cafeína, que puede ocasionar excitaciones y alucinaciones, por disminución de su metabolismo hepático.



Precaución al momento de la administración de Ibuprofeno con:

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II: Insuficiencia renal aguda en el paciente de riesgo (sujeto anciano y/o deshidratado, bajo tratamiento asociado con diuréticos, con una función renal alterada) por disminución de la filtración glomerular (inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras causada por los antiinflamatorios no esteroideos). Estos efectos son generalmente reversibles. Además, reducción del efecto anti-hipertensor.

Ciclosporina (vía sistémica): Riesgo de adición de efectos nefrotóxicos, especialmente en el anciano.

Diuréticos: Insuficiencia renal aguda en el paciente de riesgo (sujeto anciano y/o deshidratado) por disminución de la filtración glomerular (inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras causada por los antiinflamatorios no esteroideos). Además, reducción del efecto anti-hipertensor.

Enalaprilato: Insuficiencia renal aguda en el paciente de riesgo (sujeto anciano y/o deshidratado, bajo tratamiento con diuréticos, con una función renal alterada) por disminución de la filtración glomerular (inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras causada por los antiinflamatorios no esteroideos). Estos efectos son generalmente reversibles. Además, reducción del efecto anti-hipertensor.

Inhibidores de la enzima de conversión: Insuficiencia renal aguda en el paciente de riesgo (sujeto anciano y/o deshidratado, bajo tratamiento con diuréticos, con una función renal alterada) por disminución de la filtración glomerular (inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras causada por los antiinflamatorios no esteroideos). Estos efectos son generalmente reversibles. Además, reducción del efecto anti-hipertensor.

Tacrolimus: Riesgo de adición de efectos nefrotóxicos, especialmente en el anciano.

Tenofovir disoproxil: Riesgo de aumento de la nefrotoxicidad del tenofovir, especialmente con dosis elevadas del antiinflamatorio o en presencia de factores de riesgo de insuficiencia renal.

Dipiridamol inyectable: Con el dipiridamol por vía inyectable: reducción del efecto vasodilatador del dipiridamol por acción de la cafeína.



Estiripentol: Posible aumento de las concentraciones plasmáticas de la cafeína con riesgo de sobredosificación por inhibición de su metabolismo hepático.

Colestipol: La toma de la resina quelante puede disminuir la absorción intestinal, y, potencialmente, la eficacia de otros medicamentos tomados simultáneamente.

NO se recomienda la interacción de Cafeína con:

Anticonceptivos orales, Cimetidina: Ralentiza la degradación o metabolización en el hígado.

Uso simultáneo con antiinfecciosos de tipo quinolonas (ácido oxolínico, ciprofloxacino): retrasa eliminación de cafeína.

Uso concomitante con barbitúricos: Antagoniza efectos hipnóticos o anticonvulsivantes de los barbitúricos.

Uso simultáneo de broncodilatadores adrenérgicos: estimulación aditiva del SNC (incremento de la presión arterial, arritmias y hemorragia cerebral).

Uso simultáneo con IMAO (incluyendo furazolidona, linezolida, procarbazina y selegilina): puede producir HTA, taquicardia y aumento ligero de la presión arterial.

Uso concomitante con fenitoína: aumenta eliminación de cafeína.

Uso simultáneo con litio: aumenta la excreción urinaria de éste.

Eritromicina: Disminuye el aclaramiento.

Hierro: Disminuye absorción de hierro (distanciar su toma 2 horas).

Mexiletina: Reduce eliminación y aumenta reacciones adversas por la mexiletina.

Ingesta simultánea con bebidas con cafeína, otros medicamentos con cafeína, o fármacos que producen estimulación del SNC: excesiva estimulación del SNC (nerviosismo, irritabilidad o insomnio).

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración del Ibuprofeno 200 mg + Cafeína 65 mg, vía oral, es una a dos tabletas cada 6 a 8 horas, según sea necesario.



Se debe ingerir la tableta entera, no se deben masticar.

Es necesario consumir la tableta recubierta después de la ingesta de alimentos.

Conservar dentro de su empaque, bien sellado, a temperatura ambiente que no supere los 30°C. Mantener fuera del alcance de los niños. En caso de una ingesta inadecuada o sobredosificación consulte inmediatamente al servicio de urgencias.

Grupo Etario: Hombres y Mujeres mayores de 12 años.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181186072

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que las indicaciones deben ser únicamente como analgésico, dado que es la indicación aceptada para la concentración y composición del medicamento.

Así mismo, la Sala considera que se debe incluir en contraindicaciones broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1 CLINDAMICINA EN CLORURO DE SODIO AL 0,9%

Expediente : 20150365
Radicado : 20181174790
Fecha : 29/08/2018
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición:

Cada 50 mL de producto contienen 600 mg de Clindamicina (como fosfato de Clindamicina)



Forma farmacéutica:
Solución inyectable

Indicaciones:

Infecciones debidas a bacterias anaeróbicas susceptibles

La inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% está indicada para el tratamiento de infecciones graves causadas por bacterias anaeróbicas susceptibles.

Infecciones debidas a cepas susceptibles de estreptococos, neumococos y estafilococos

La inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% está indicada para el tratamiento de infecciones graves debidas a cepas susceptibles de estreptococos, neumococos y estafilococos. Debe reservarse para pacientes alérgicos a la penicilina u otros pacientes en quienes, a juicio del médico, la penicilina sea inapropiada. Debido al riesgo de colitis pseudomembranosa asociada con agentes antimicrobianos, antes de elegir la clindamicina, el médico debe considerar la naturaleza de la infección y la idoneidad de alternativas menos tóxicas (p.ej., eritromicina).

Deben realizarse estudios bacteriológicos para determinar los organismos causantes y su susceptibilidad a la clindamicina.

Deben realizarse los procedimientos quirúrgicos indicados en conjunto con la terapia antibacteriana.

Infecciones del tracto respiratorio inferior

La inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% está indicada en el tratamiento de infecciones graves del tracto respiratorio inferior, incluida neumonía, empiema y absceso pulmonar causado por cepas susceptibles de anaerobios, *Streptococcus pneumoniae*, otros estreptococos (excepto *E. faecalis*) y *Staphylococcus aureus*.

Infecciones de la piel y estructura cutánea

La inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% está indicada en el tratamiento de infecciones graves de la piel y de la estructura cutánea causadas por cepas susceptibles de *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* y anaerobios.

Infecciones ginecológicas

La inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% está indicada en el tratamiento de infecciones ginecológicas graves, incluida endometritis, absceso tubo-ovárico no gonocócico, celulitis pélvica e infección de la cúpula postquirúrgica causada por anaerobios susceptibles.



Infecciones intraabdominales

La inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% está indicada en el tratamiento de infecciones intraabdominales graves, incluida peritonitis, y abscesos intraabdominales causados por organismo anaeróbicos susceptibles.

Septicemia

La inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% está indicada en el tratamiento de septicemia grave causada por cepas susceptibles de *Staphylococcus aureus*, estreptococos (excepto *Enterococcus faecalis*) y anaerobios susceptibles.

Infecciones óseas y articulares

La inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% está indicada en el tratamiento de infecciones óseas y articulares graves, incluida osteomielitis hematógena aguda causada por cepas susceptibles de *Staphylococcus aureus*, y como terapia adyuvante en el tratamiento quirúrgico de infecciones óseas y articulares crónicas debidas a organismos susceptibles.

Contraindicaciones:

La inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% está contraindicada en personas con antecedentes de hipersensibilidad a los preparados que contengan clindamicina o lincomicina.

Precauciones y advertencias:

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se ha documentado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi cualquier agente antibacteriano, incluida la inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9%, cuya gravedad puede oscilar entre diarrea leve y colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que genera un crecimiento excesivo de *C. difficile*.

El *C. difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxinas causan un aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Debe considerarse la presencia de DACD en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de agentes antibacterianos. Es necesario un minucioso historial médico, ya que se han documentado casos de DACD más de dos meses después de la administración de los agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma la presencia de DACD, puede ser necesario suspender el uso de agentes antibacterianos no dirigidos contra el *C. difficile*. Debe instituirse un



manejo adecuado de electrolitos y fluidos, suplementos proteínicos, tratamiento antibacteriano del *C. difficile* y evaluación quirúrgica, según lo que esté clínicamente indicado.

Reacciones de hipersensibilidad severas y anafilácticas

Se han documentado reacciones anafilácticas y shock anafiláctico [véase Reacciones adversas]. Se han documentado reacciones de hipersensibilidad severas, entre ellas reacciones cutáneas severas como necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), algunas con resultado fatal [véase Reacciones adversas].

En caso de que ocurra una reacción anafiláctica o de hipersensibilidad severa, suspender el tratamiento permanentemente e instituir una terapia adecuada.

Debe hacerse una investigación minuciosa relacionada con sensibilidades previas a medicamentos y otros alérgenos.

Diarrea en pacientes ancianos con enfermedad severa asociada

Los pacientes ancianos con enfermedad severa asociada pueden estar en mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas por la diarrea. Cuando la clindamicina esté indicada en estos pacientes, deberán ser estrechamente monitoreados en busca de cambios en la frecuencia intestinal.

Uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal

Los productos de inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% deben evitarse en individuos con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis.

Uso en individuos atópicos

La inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% debe evitarse en individuos atópicos.

Pruebas de laboratorio: Monitoreo para evaluar la seguridad



Durante el tratamiento prolongado deben realizarse análisis periódicos de la función hepática y renal; y conteos de sangre.

Puede no ser necesario modificar la dosificación de clindamicina en pacientes con enfermedad renal. En pacientes con enfermedad hepática moderada a grave se ha observado una prolongación de la vida media de la clindamicina. No obstante, se postuló a partir de estudios que, administrada cada ocho horas, la acumulación debería producirse raramente.

Por lo tanto, la modificación de la dosificación en pacientes con enfermedad hepática puede no ser necesaria. Sin embargo, deben realizarse determinaciones periódicas de enzimas hepáticas cuando se trate a pacientes con enfermedad hepática grave.

Proliferación de organismos no susceptibles

El uso de la inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% puede dar como resultado un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, particularmente levaduras. En caso de que ocurra dicha infección, deberán tomarse las medidas adecuadas según lo indique la situación clínica.

Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento

Es improbable que la prescripción de la inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% en ausencia de una infección bacteriana presunta o demostrada o como indicación profiláctica ofrezca beneficios al paciente, aumentando el riesgo de desarrollar bacterias resistentes al medicamento

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves a la clindamicina se describen a continuación y en otras partes del formulario:

- Diarrea asociada a *Clostridium difficile*
- Reacciones de hipersensibilidad severas y anafilácticas

Las siguientes reacciones adversas asociadas al uso de clindamicina fueron identificadas en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización. Debido a que estas reacciones fueron documentadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia de forma confiable o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.



Infecciones e infestaciones Colitis por *Clostridium difficile*

Gastrointestinales

Colitis asociada a antibióticos, colitis pseudomembranosa, dolor abdominal, náuseas y vómito. La aparición de los síntomas de colitis pseudomembranosa pueden ocurrir durante o después del tratamiento antibacteriano. Se ha documentado un sabor desagradable o metálico tras la administración intravenosa de las dosis más altas de fosfato de clindamicina.

Reacciones de hipersensibilidad

Se ha observado erupción maculopapular y urticaria durante la terapia con el medicamento. Las erupciones cutáneas generalizadas de tipo morbiliforme leves a moderadas son las reacciones adversas más frecuentemente documentadas.

Se han documentado reacciones cutáneas severas, como la necrólisis epidérmica tóxica, algunas de ellas con resultado fatal. Casos de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEAG), eritema multiforme, del tipo parecido al síndrome de Stevens-Johnson, han sido asociados con clindamicina. Asimismo, se ha documentado shock anafiláctico, reacción anafiláctica e hipersensibilidad.

Piel y membranas mucosas

Se ha documentado prurito, vaginitis, angioedema y, en raras ocasiones, dermatitis exfoliativa.

Hígado

Se ha observado ictericia y anomalías en las pruebas de la función hepática durante el tratamiento con clindamicina.

Renal

Se ha observado disfunción renal, evidenciada por azotemia, oliguria y/o proteinuria.

Hematopoyéticas

Se ha documentado neutropenia transitoria (leucopenia) y eosinofilia. Se han realizado informes de agranulocitosis y trombocitopenia.

Sistema inmunitario

Se han documentado casos de reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).



Reacciones locales

Se ha documentado tromboflebitis después de la infusión intravenosa. Evitar el uso prolongado de catéteres intravenosos.

Musculoesqueléticas

Se han documentado casos de poliartritis.

Cardiovasculares

Se ha documentado paro cardiopulmonar e hipotensión después de una administración intravenosa demasiado rápida

Interacciones:

Agentes bloqueadores neuromusculares

Se ha demostrado que la clindamicina tiene propiedades bloqueadoras neuromusculares que pueden incrementar la acción de otros agentes bloqueadores neuromusculares. Por consiguiente, debe evitarse en pacientes a quienes se les administren dichos agentes.

Eritromicina

Se ha demostrado el antagonismo entre la clindamicina y la eritromicina in vitro. Debido al posible significado clínico, estos dos fármacos no deben administrarse simultáneamente.

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada en adultos

El régimen de dosis recomendado de la inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% es de 600-1200 mg/día divididos en 2, 3 ó 4 dosis iguales mediante infusión intravenosa para infecciones graves debidas a cocos gram-positivos aeróbicos y los anaerobios más susceptibles (que por lo general NO incluyen *Bacteroides fragilis*, especies de *Peptococcus* y especies de *Clostridium* que no sean *Clostridium perfringens*).

Con infecciones más graves, en particular las supuesta o comprobadamente causadas por *Bacteroides fragilis*, especies de *Peptococcus* o especies de *Clostridium* que no sean *Clostridium perfringens*, el régimen de dosis recomendado es de 1200-2700 mg/día divididos en 2, 3 ó 4 dosis iguales mediante infusión intravenosa.



En situaciones que amenazan la vida, pueden aumentarse estas dosis. Se han administrado dosis de hasta 4800 mg diarios por vía intravenosa a adultos.

De forma alternativa, el medicamento puede administrarse en forma de una infusión única rápida de la primera dosis, seguida por la infusión intravenosa continua, como se ilustra a continuación:

Tabla 1: Tasas de infusión para la administración de la inyección de clindamicina mediante infusión única rápida seguida por infusión intravenosa continua

Para mantener los niveles séricos de clindamicina	Tasa de infusión rápida	Tasa de infusión de mantenimiento
Por encima de 4 mcg/mL	10 mg/min durante 30 min	0,75 mg/min
Por encima de 5 mcg/mL	15 mg/min durante 30 min	1,00 mg/min
Por encima de 6 mcg/mL	20 mg/min durante 30 min	1,25 mg/min

Dosis en pacientes pediátricos (de 1 mes a 16 años de edad)

El régimen de dosis recomendado para pacientes pediátricos es de 20 a 40 mg/kg/día divididos en 3 ó 4 dosis iguales mediante infusión intravenosa. Las dosis más altas se utilizarían para infecciones más graves. Como alternativa a la dosificación en función del peso corporal, los pacientes pediátricos pueden dosificarse en función de la superficie corporal en metros cuadrados: 350 mg/m²/día para infecciones serias y 450 mg/m²/día para infecciones más graves.

La terapia oral puede cambiarse a polvo de clorhidrato de palmitato de clindamicina para solución oral o cápsulas de clorhidrato de clindamicina cuando la afección lo justifique y a discreción del médico.

En casos de infecciones estreptocócicas β -hemolíticas, debe continuarse el tratamiento al menos 10 días.

Dosis en pacientes pediátricos (recién nacidos con menos de 1 mes)

El régimen de dosis recomendado para recién nacidos es de 15 a 20 mg/kg/día divididos en 3 a 4 dosis iguales mediante infusión intravenosa. La dosis más baja puede ser adecuada para niños prematuros pequeños.



Tasas de infusión intravenosa

Las tasas de infusión NO deben superar los 30 mg por minuto. Las siguientes son las tasas habituales de infusión:

Dosis	Tiempo
300 mg	10 min
600 mg	20 min
900 mg	30 min

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada 50 mL de producto contienen 600 mg de Clindamicina (como fosfato de Clindamicina)

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Infecciones debidas a bacterias anaeróbicas susceptibles

La inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% está indicada para el tratamiento de infecciones graves causadas por bacterias anaeróbicas susceptibles.

Infecciones debidas a cepas susceptibles de estreptococos, neumococos y estafilococos

La inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% está indicada para el tratamiento de infecciones graves debidas a cepas susceptibles de estreptococos, neumococos y estafilococos. Debe reservarse para pacientes alérgicos a la penicilina u otros pacientes en quienes, a juicio del médico, la penicilina sea inapropiada. Debido al riesgo de colitis pseudomembranosa





asociada con agentes antimicrobianos, antes de elegir la clindamicina, el médico debe considerar la naturaleza de la infección y la idoneidad de alternativas menos tóxicas (p.ej., eritromicina).

Deben realizarse estudios bacteriológicos para determinar los organismos causantes y su susceptibilidad a la clindamicina.

Deben realizarse los procedimientos quirúrgicos indicados en conjunto con la terapia antibacteriana.

Infecciones del tracto respiratorio inferior

La inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% está indicada en el tratamiento de infecciones graves del tracto respiratorio inferior, incluida neumonía, empiema y absceso pulmonar causado por cepas susceptibles de anaerobios, *Streptococcus pneumoniae*, otros estreptococos (excepto *E. faecalis*) y *Staphylococcus aureus*.

Infecciones de la piel y estructura cutánea

La inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% está indicada en el tratamiento de infecciones graves de la piel y de la estructura cutánea causadas por cepas susceptibles de *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* y anaerobios.

Infecciones ginecológicas

La inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% está indicada en el tratamiento de infecciones ginecológicas graves, incluida endometritis, absceso tubo-ovárico no gonocócico, celulitis pélvica e infección de la cúpula postquirúrgica causada por anaerobios susceptibles.

Infecciones intraabdominales

La inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% está indicada en el tratamiento de infecciones intraabdominales graves, incluida peritonitis, y abscesos intraabdominales causados por organismo anaeróbicos susceptibles.

Septicemia

La inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% está indicada en el tratamiento de septicemia grave causada por cepas susceptibles de *Staphylococcus aureus*, estreptococos (excepto *Enterococcus faecalis*) y anaerobios susceptibles.

Infecciones óseas y articulares



La inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% está indicada en el tratamiento de infecciones óseas y articulares graves, incluida osteomielitis hematógena aguda causada por cepas susceptibles de *Staphylococcus aureus*, y como terapia adyuvante en el tratamiento quirúrgico de infecciones óseas y articulares crónicas debidas a organismos susceptibles.

Contraindicaciones:

La inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% está contraindicada en personas con antecedentes de hipersensibilidad a los preparados que contengan clindamicina o lincomicina.

Precauciones y advertencias:

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se ha documentado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi cualquier agente antibacteriano, incluida la inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9%, cuya gravedad puede oscilar entre diarrea leve y colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que genera un crecimiento excesivo de *C. difficile*.

El *C. difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxinas causan un aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Debe considerarse la presencia de DACD en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de agentes antibacterianos. Es necesario un minucioso historial médico, ya que se han documentado casos de DACD más de dos meses después de la administración de los agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma la presencia de DACD, puede ser necesario suspender el uso de agentes antibacterianos no dirigidos contra el *C. difficile*. Debe instituirse un manejo adecuado de electrolitos y fluidos, suplementos proteínicos, tratamiento antibacteriano del *C. difficile* y evaluación quirúrgica, según lo que esté clínicamente indicado.

Reacciones de hipersensibilidad severas y anafilácticas

Se han documentado reacciones anafilácticas y shock anafiláctico [véase Reacciones adversas]. Se han documentado reacciones de hipersensibilidad severas, entre ellas reacciones cutáneas severas como necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos



(DRESS) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), algunas con resultado fatal [véase Reacciones adversas].

En caso de que ocurra una reacción anafiláctica o de hipersensibilidad severa, suspender el tratamiento permanentemente e instituir una terapia adecuada.

Debe hacerse una investigación minuciosa relacionada con sensibilidades previas a medicamentos y otros alérgenos.

Diarrea en pacientes ancianos con enfermedad severa asociada

Los pacientes ancianos con enfermedad severa asociada pueden estar en mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas por la diarrea. Cuando la clindamicina esté indicada en estos pacientes, deberán ser estrechamente monitoreados en busca de cambios en la frecuencia intestinal.

Uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal

Los productos de inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% deben evitarse en individuos con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis.

Uso en individuos atópicos

La inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% debe evitarse en individuos atópicos.

Pruebas de laboratorio: Monitoreo para evaluar la seguridad

Durante el tratamiento prolongado deben realizarse análisis periódicos de la función hepática y renal; y conteos de sangre.

Puede no ser necesario modificar la dosificación de clindamicina en pacientes con enfermedad renal. En pacientes con enfermedad hepática moderada a grave se ha observado una prolongación de la vida media de la clindamicina. No obstante, se postuló a partir de estudios que, administrada cada ocho horas, la acumulación debería producirse raramente.



Por lo tanto, la modificación de la dosificación en pacientes con enfermedad hepática puede no ser necesaria. Sin embargo, deben realizarse determinaciones periódicas de enzimas hepáticas cuando se trate a pacientes con enfermedad hepática grave.

Proliferación de organismos no susceptibles

El uso de la inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% puede dar como resultado un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, particularmente levaduras. En caso de que ocurra dicha infección, deberán tomarse las medidas adecuadas según lo indique la situación clínica.

Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento

Es improbable que la prescripción de la inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% en ausencia de una infección bacteriana presunta o demostrada o como indicación profiláctica ofrezca beneficios al paciente, aumentando el riesgo de desarrollar bacterias resistentes al medicamento

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves a la clindamicina se describen a continuación y en otras partes del formulario:

- **Diarrea asociada a Clostridium difficile**
- **Reacciones de hipersensibilidad severas y anafilácticas**

Las siguientes reacciones adversas asociadas al uso de clindamicina fueron identificadas en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización. Debido a que estas reacciones fueron documentadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia de forma confiable o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Infecciones e infestaciones Colitis por Clostridium difficile

Gastrointestinales

Colitis asociada a antibióticos, colitis pseudomembranosa, dolor abdominal, náuseas y vómito. La aparición de los síntomas de colitis pseudomembranosa pueden ocurrir durante o después del tratamiento antibacteriano. Se ha

Página 89 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





documentado un sabor desagradable o metálico tras la administración intravenosa de las dosis más altas de fosfato de clindamicina.

Reacciones de hipersensibilidad

Se ha observado erupción maculopapular y urticaria durante la terapia con el medicamento. Las erupciones cutáneas generalizadas de tipo morbiliforme leves a moderadas son las reacciones adversas más frecuentemente documentadas.

Se han documentado reacciones cutáneas severas, como la necrólisis epidérmica tóxica, algunas de ellas con resultado fatal. Casos de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEAG), eritema multiforme, del tipo parecido al síndrome de Stevens-Johnson, han sido asociados con clindamicina. Asimismo, se ha documentado shock anafiláctico, reacción anafiláctica e hipersensibilidad.

Piel y membranas mucosas

Se ha documentado prurito, vaginitis, angioedema y, en raras ocasiones, dermatitis exfoliativa.

Hígado

Se ha observado ictericia y anomalías en las pruebas de la función hepática durante el tratamiento con clindamicina.

Renal

Se ha observado disfunción renal, evidenciada por azotemia, oliguria y/o proteinuria.

Hematopoyéticas

Se ha documentado neutropenia transitoria (leucopenia) y eosinofilia. Se han realizado informes de agranulocitosis y trombocitopenia.

Sistema inmunitario

Se han documentado casos de reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Reacciones locales

Se ha documentado tromboflebitis después de la infusión intravenosa. Evitar el uso prolongado de catéteres intravenosos.

Musculoesqueléticas



Se han documentado casos de poliartritis.

Cardiovasculares

Se ha documentado paro cardiopulmonar e hipotensión después de una administración intravenosa demasiado rápida

Interacciones:

Agentes bloqueadores neuromusculares

Se ha demostrado que la clindamicina tiene propiedades bloqueadoras neuromusculares que pueden incrementar la acción de otros agentes bloqueadores neuromusculares. Por consiguiente, debe evitarse en pacientes a quienes se les administren dichos agentes.

Eritromicina

Se ha demostrado el antagonismo entre la clindamicina y la eritromicina in vitro. Debido al posible significado clínico, estos dos fármacos no deben administrarse simultáneamente.

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada en adultos

El régimen de dosis recomendado de la inyección de clindamicina en cloruro de sodio al 0,9% es de 600-1200 mg/día divididos en 2, 3 ó 4 dosis iguales mediante infusión intravenosa para infecciones graves debidas a cocos gram-positivos aeróbicos y los anaerobios más susceptibles (que por lo general NO incluyen *Bacteroides fragilis*, especies de *Peptococcus* y especies de *Clostridium* que no sean *Clostridium perfringens*).

Con infecciones más graves, en particular las supuesta o comprobadamente causadas por *Bacteroides fragilis*, especies de *Peptococcus* o especies de *Clostridium* que no sean *Clostridium perfringens*, el régimen de dosis recomendado es de 1200-2700 mg/día divididos en 2, 3 ó 4 dosis iguales mediante infusión intravenosa.

En situaciones que amenazan la vida, pueden aumentarse estas dosis. Se han administrado dosis de hasta 4800 mg diarios por vía intravenosa a adultos.



De forma alternativa, el medicamento puede administrarse en forma de una infusión única rápida de la primera dosis, seguida por la infusión intravenosa continua, como se ilustra a continuación:

Tabla 1: Tasas de infusión para la administración de la inyección de clindamicina mediante infusión única rápida seguida por infusión intravenosa continua

Para mantener los niveles séricos de clindamicina	Tasa de infusión rápida	Tasa de infusión de mantenimiento
Por encima de 4 mcg/mL	10 mg/min durante 30 min	0,75 mg/min
Por encima de 5 mcg/mL	15 mg/min durante 30 min	1,00 mg/min
Por encima de 6 mcg/mL	20 mg/min durante 30 min	1,25 mg/min

Dosis en pacientes pediátricos (de 1 mes a 16 años de edad)

El régimen de dosis recomendado para pacientes pediátricos es de 20 a 40 mg/kg/día divididos en 3 ó 4 dosis iguales mediante infusión intravenosa. Las dosis más altas se utilizarían para infecciones más graves. Como alternativa a la dosificación en función del peso corporal, los pacientes pediátricos pueden dosificarse en función de la superficie corporal en metros cuadrados: 350 mg/m²/día para infecciones serias y 450 mg/m²/día para infecciones más graves.

La terapia oral puede cambiarse a polvo de clorhidrato de palmitato de clindamicina para solución oral o cápsulas de clorhidrato de clindamicina cuando la afección lo justifique y a discreción del médico.

En casos de infecciones estreptocócicas β -hemolíticas, debe continuarse el tratamiento al menos 10 días.

Dosis en pacientes pediátricos (recién nacidos con menos de 1 mes)

El régimen de dosis recomendado para recién nacidos es de 15 a 20 mg/kg/día divididos en 3 a 4 dosis iguales mediante infusión intravenosa. La dosis más baja puede ser adecuada para niños prematuros pequeños.



Tasas de infusión intravenosa

Las tasas de infusión NO deben superar los 30 mg por minuto. Las siguientes son las tasas habituales de infusión:

Dosis	Tiempo
300 mg	10 min
600 mg	20 min
900 mg	30 min

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.1.1.N10

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.6.2 DROSPIRENONA 4 mg

Expediente : 20151057

Radicado : 20181186103

Fecha : 12/09/2018

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 4 mg de Drospirenona

Forma farmacéutica:

Tabletas recubiertas

Indicaciones:

- Anticonceptivo Hormonal Oral con propiedades antiandrogénicas, antimineralocorticoides, útil en el tratamiento de síntomas de androgenización como acné, hirsutismo y seborrea. También provee beneficios antimineralocorticoides como disminución de peso y control de las cifras tensionales, beneficioso para las mujeres que presentan retención de líquidos de origen hormonal y los síntomas resultantes.
- Tratamiento del acné vulgar moderado en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral.
- Tratamiento de los síntomas del TDPM (trastorno disfórico premenstrual) en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral.
- Tratamiento de dismenorrea en mujeres que elijan usar contracepción oral.

Página 93 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la Drospirenona
- Insuficiencia renal y/o insuficiencia adrenal
- Insuficiencia hepática, Neoplasia hepática
- Cáncer de seno diagnosticado dentro de los últimos cinco años, historia de cáncer de seno sin manifestaciones clínicas dentro de los últimos cinco años
- Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con anticuerpos antifosfolípidos positivos o desconocidos
- Antecedente o presencia de múltiples factores de riesgo para desarrollar eventos tromboembólicos
- Embarazo.

Precauciones y advertencias:

- Función tiroidea: En paciente con trastornos tiroideos se ha visto que la administración concomitante de Drospirenona puede causar disminución en la Globulina Fijadora de Tiroxina, lo que se traduce en menores niveles de Tiroxina en sangre, por lo cual es necesario el seguimiento y ajuste de las dosis del manejo de la enfermedad de base en tal caso.
- Intolerancia a la glucosa: Las alteraciones en la glicemia se han visto principalmente ligadas al uso de Estrógenos, no obstante, los progestágenos pueden llegar a aumentar la secreción de insulina y producir resistencia a la misma en diversos grados. Las pacientes con Diabetes Mellitus deberán ser estrictamente monitorizadas y, en caso de ser necesario, se deberán realizar ajustes a las dosis de los medicamentos prescritos para esta enfermedad.
- Depresión: Una excesiva actividad progestagénica de esta molécula se ha visto asociada a un aumento en la incidencia y prevalencia de depresión. Pacientes con historia de depresión deberán ser monitoreadas de cerca y el anticonceptivo deberá discontinuarse en caso de presentarse un evento durante el consumo de este.
- Neoplasia hepática: Abstenerse de formular anticonceptivos en general en pacientes que cursen con este padecimiento.
- Suspender su administración en caso de embarazo.
- Administrar con precaución en pacientes que cursen con hiperkalemia o consuman medicamentos que incrementen sus niveles.

Reacciones adversas:





Existen teorías que infieren que la Drospirenona puede causar hiperkalemia, por lo cual debe evitarse su uso en pacientes con insuficiencia adrenal, insuficiencia renal o disfunción hepática.

Los efectos secundarios principalmente reportados con el uso de Drospirenona son: cefalea, malestar en los senos y dismenorrea; todos con una intensidad de leve a moderada.

Ahora, el consumo de Anticonceptivos orales combinados (ACO) aumenta de 4-6 veces el riesgo de presentar eventos tromboembólicos versus el no consumo de estos, lo cual ya ha sido demostrado en varios estudios dentro de los cuales a su vez se señala que este aumento del riesgo trombogénico está directamente relacionado con la dosis de estrógenos y tiempo de exposición, más que con el componente tipo progestágeno. Así como también, es importante tener en cuenta los factores de riesgo que predisponen a estos eventos, entre ellos la obesidad, edad, tabaquismo y antecedente familiar de trombosis

Interacciones:

Agonistas del Receptor de Progesterona: Alilestrenol, Danazol, Desogestrel, Dihigesterona, Diacetato de etinodiol, Etonogestrel, Propionato de Fluticasona, Acetato de Megestrol, Caproato de Hidroxiprogesterona, Acetato de Medroxiprogesterona, Norelgestromina, Noretisterona, Norgestimato, Progesterona, Espironolactona, Tanaproget, Levonorgestrel, Norgestrel

Antagonistas del Receptor de Progesterona: Mifepristona

Moduladores del Receptor de Progesterona: Ulipristal

Agonistas del Receptor Mineralocorticoide: Pivalato de Desoxicorticosterona, Fludrocortisona

Antagonistas del Receptor Mineralocorticoide: Eplerenone, Felopino, Propionato de Fluticasona, Nimodepino, Progesterona, Espironolactona

Antagonista del Receptor de Andrógenos: Bicalutamida, Acetato de ciproterona, Flutamida, Nilutamida, Espironolactona, Ketoconazol.

Agonistas del Receptor de Andrógenos: Boldenona, Danazol, Delta-1-dihidrotestosterona, Drostanolona, Fludrocortisona, Levonorgestrel, Metiltestosterona, Decanoato de Nadrolona, Fenopropiato de Nadrolona, Norgestrel, Oxandrolona, Oximetolona, Testosterona, Propionato de Testosterona

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:





La pauta de administración de la Drospirenona consiste en la toma de 1 tableta diaria con el principio activo durante 24 días, seguida de 4 días de una tableta diaria compuesta por placebo. De preferencia deberá tomarse a la misma hora. Una vez se finalice el ciclo, se deberá continuar de la misma manera hasta que se desee la suspensión del tratamiento. Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar ni disolver en líquido.

En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar dentro de las próximas 24 horas respecto la hora en la que se debió haber consumido.

Grupo etario: Mujeres en edad fértil.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181186103

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la información presentada por el interesado es insuficiente para establecer un balance riesgo/beneficio adecuado para el producto en las diferentes indicaciones solicitadas. La Sala considera que el interesado allegue información suficiente y completa, según lo establecido en el Decreto 677 de 1995, en particular en la indicación como anticonceptivo, con estudios a más largo plazo, puesto que es para uso prolongado, y existe una alerta de problemas de seguridad con el principio activo desde el año 2012 en Colombia. Para las otras indicaciones solicitadas el interesado no aporta evidencia clínica con el principio activo en monoterapia en la concentración propuesta.

3.1.6.3 ASERTIA

Expediente : 20149208

Radicado : 20181160423

Fecha : 10/08/2018

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada Dispositivo Intrauterino (DIU) contiene 52mg de Levonorgestrel



Forma farmacéutica:

Dispositivo Intrauterino (DIU). Sistema Intrauterino de liberación hormonal- estéril

Indicaciones:

Anticoncepción en mujeres en edad fértil, entre 18-40 años.

Menorragia idiopática.

Profilaxis de la hiperplasia de endometrio.

Contraindicaciones:

Absolutas:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto
- Enfermedad maligna del tracto genital
- Hemorragia vaginal anormal no diagnosticada
- Resultados anormales en la citología
- Infecciones del tracto genital.
- Enfermedades de transmisión sexual durante los últimos 12 meses (excepto la vaginitis bacteriana, infección por herpes repetida, hepatitis B).
- Aborto con infecciones durante los últimos 3 meses
- Enfermedad pélvica inflamatoria aguda o recurrente.
- Malformaciones uterinas (congénitas o adquiridas)
- Embarazo conocido o sospecha de embarazo
- Endometritis posparto
- Cervicitis
- Anomalía uterina congénita o adquirida
- Condiciones asociadas con susceptibilidad incrementada a las infecciones
- Enfermedad hepática grave o tumor hepático

Precauciones y advertencias:

- El médico debe aclarar el concepto erróneo del paciente que Eloira/Asertia no protege contra la infección por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.
- Sangrado o manchado entre períodos puede ocurrir durante las primeras semanas después de la inserción. Si continúa o es severo se debe consultar a un médico.
- Se pueden producir calambres después de la inserción, generalmente durante un corto período de tiempo, pero pueden durar varias horas o incluso días. Esto puede aliviarse tomando tabletas analgésicas, usando compresas calientes en el abdomen y/o realizando ejercicio moderado.
- Se debe revisar periódicamente la presencia de los hilos sobresaliendo del cuello uterino, especialmente después de la menstruación. En caso de sospecha de expulsión, consultar al médico.

- Pasados los cinco años de uso, se deberá consultar al médico para continuar con una anticoncepción adecuada.
- Si hay dolor abdominal, dolor durante el coito, infecciones (como gonorrea), secreción anormal, fiebre, escalofríos, consultar a un médico.
- No se recomienda utilizar en mujeres lactando.
- Utilizar con precaución en mujeres que sufren de migraña, migraña focal con pérdida visual asimétrica u otros síntomas que indiquen isquemia cerebral transitoria, cefalea severa, aumento impotente en la tensión arterial o sospecha/confirmación de neoplasia dependiente de hormonas (cáncer de seno), o enfermedad arterial severa previa o activa como infarto del miocardio o embolia.
- Utilizar con cuidado en mujeres con enfermedad cardíaca congénita o valvular que tengan riesgo de endocarditis. Se debe administrar profilaxis antibiótica con la inserción o remoción del DIU.
- Puede afectar la tolerancia a la glucosa. Los pacientes en riesgo deben ser observados.
- Se debe excluir una patología endometrial antes de la inserción del DIU.
- Puede haber un ligero aumento en el riesgo de padecer un evento tromboembólico.
- Si aparece ictericia, se sugiere retirar el DIU.
- Puede haber cambios en la visión o la tolerancia al uso de lentes de contacto. En caso que esto ocurra se deberá contactar con un oftalmólogo.
- Pacientes con antecedentes de depresión pueden recaer

Reacciones adversas:

- Incomodidad durante la colocación: puede causar mareos, debilidad, sangrado o calambres durante la colocación
- Expulsión
- Amenorrea: si dura por más de 6 semanas, se recomienda consultar a un médico.
- Los eventos adversos más comunes consisten en manchado, sangrado o aumento de la descarga vaginal.
- Los primeros meses (3-6 meses) puede ocurrir un patrón menstrual irregular, posteriormente la menstruación se vuelve más corta y leve.
- Muchas mujeres presentan calambres durante y después de la inserción que puede durar hasta 2 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentemente asociadas al uso de sistemas hormonales intrauterinos con Levonorgestrel son las siguientes:

- Muy frecuentes ($> 1/10$): Cefalea, Dolor abomino-pélvico, Alteraciones en el patrón y la cantidad del sangrado menstrual, Manchado, Oligomenorrea o amenorrea. Vulvovaginitis y Secreción genital.



- Frecuentes ($> 1/100 < 1/10$): Migraña, Náuseas, Acné, Hirsutismo, Dolor de espalda, Infecciones del aparato genital superior femenino, Quistes ováricos, Dismenorrea, Mastalgia y Expulsión del sistema hormonal intrauterino.
- Poco frecuentes ($> 1/1000 < 1/100$): Alopecia
- Raras: ($> 1/10000 < 1/1000$): Perforación uterina.

Este tipo de reacciones adversas por lo general no son serias, son transitorias y no ameritan la suspensión del tratamiento.

Interacciones:

Eloira/Asertia es un sistema hormonal intrauterino que contiene una matriz activa de Levonorgestrel, cuyo principal mecanismo de acción es local. Por esta razón no se esperan interacciones medicamentosas sistémicas, asociadas al uso de Eloira/Asertia.

Sin embargo, se debe hacer mención de que el metabolismo de las progestinas se aumenta cuando se hace uso concomitante de medicamentos inductores de la actividad del citocromo p450. A la fecha, no se sabe si la eficacia anticonceptiva de los sistemas hormonales intrauterinos con Levonorgestrel, se llegase a afectar por el consumo de medicamentos inductores del citocromo p450 como anticonvulsivantes (Fenobarbital, Fenitoína o Carbamazepina) o antimicrobianos (Rifampicina, Rifabutina, Nevirapina, Efavirenz).

Vía de administración:

Intrauterina por vía vaginal

Dosificación y Grupo etario:

La pauta de administración de Levonorgestrel 52 mg, DIU/SIU hormonal, consiste en la inserción intrauterina de 1 dispositivo, en cualquier momento del ciclo, por parte de un profesional de la salud entrenado, que puede permanecer in útero por un periodo de hasta 5 años. Se deben tomar todas las medidas de antisepsia.

Inmediatamente tras la inserción el dispositivo comenzará a proveer protección contra el embarazo.

Preparación previa a la inserción:

Antes de insertar Eloira/Asertia, se recomienda que se informe al usuario sobre este método de anticoncepción y el proceso de inserción. Se deben usar técnicas asépticas en todo momento, incluido el uso de equipo y guantes estériles.

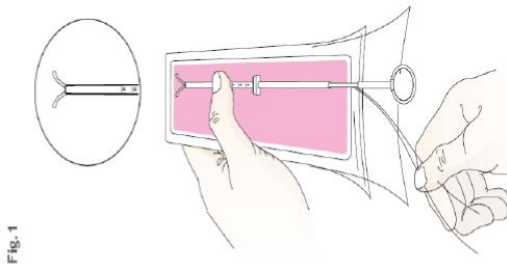
Antes de la inserción, la vagina y el cuello uterino deben limpiarse con una solución antiséptica.

El cuello uterino debe visualizarse mediante un espéculo y su labio anterior debe ser agarrado con un tenáculo. La tracción suave en el tenáculo va a tender a reducir el ángulo entre el cuello uterino y la cavidad endometrial y facilitará en gran medida la introducción del DIU. El tenáculo debe permanecer en el cuello uterino a lo largo de la inserción para que la tracción en el cuello uterino se pueda mantener. El DIU debe introducirse en la cavidad endocervical hasta que llegue al fondo.

Procedimiento de inserción:

- Asegurarse de que el brazo vertical del marco esté completamente dentro del tubo de inserción.
- Colocar el paquete sobre una superficie limpia, dura y plana. Abrir parcialmente el empaque plástico desde el extremo marcado como 'ABIERTO' aproximadamente hasta exponer el extremo inferior del tubo de inserción.
- Como se muestra en la Fig.1, mientras se sujeta firmemente el tubo con una mano, se debe tirar de los hilos hasta que los brazos estén doblados dentro del tubo de inserción.

Figura 1.



Fijando la brida con una mano, mover el tubo de inserción como se muestra en la Fig. 2. Eloira/Asertia ahora está listo para la inserción. Retirar la cubierta restante del paquete y levantar el tubo cargado, manteniéndolo horizontal para que el marco o tubo no se caiga. Se debe cuidar que el conjunto no toque alguna superficie no estéril que pueda contaminarlo.

Figura 2.

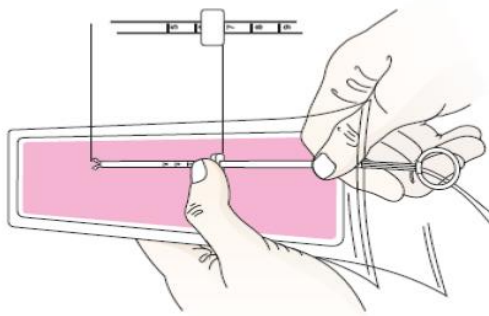


Fig. 2

Suavemente, introducir Eloira/Asertia a través del canal cervical y avanzar hacia arriba hasta que la brida entre en contacto con el cuello uterino. La brida debe estar en el plano horizontal como se muestra en la Fig. 3.

Figura 3.

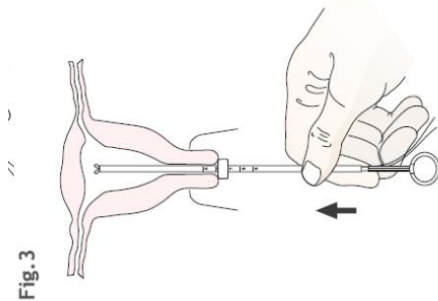


Fig. 3

Sosteniendo el anillo, retirar el tubo de inserción como se muestra en la Fig. 4 para permitir la salida de la brida.

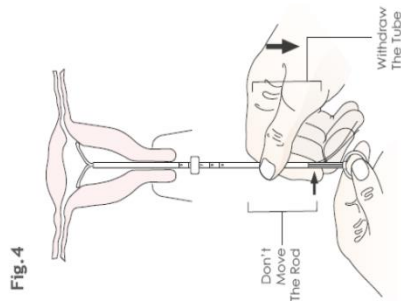
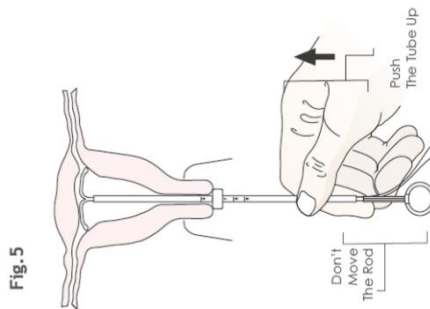


Figura 4.

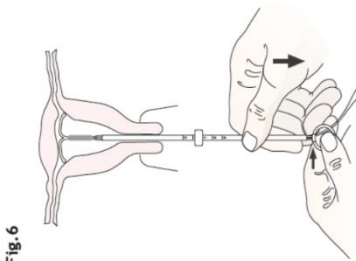
Avanzar el tubo de inserción hasta que la brida toque el cuello uterino de nuevo. Eloira/Asertia ahora está en contacto con el fondo como se muestra en la Fig. 5.

Figura 5.



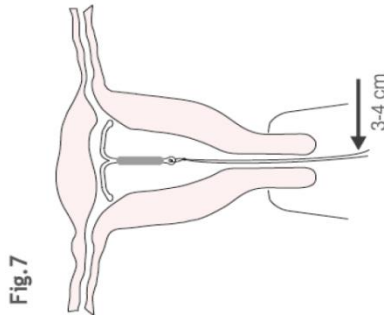
Para liberar el dispositivo completamente del tubo de inserción, sostener firmemente el anillo y retirar el tubo hacia el anillo, como se muestra en la Fig. 6.

Figura 6.



Retirar suavemente el anillo primero (sostener el tubo de inserción al quitar el anillo), y luego el tubo de inserción del cuello uterino. Cortar los hilos para que sobresalgan solo 3-4 cm en la vagina como se muestra en la Fig. 7.

Figura 7.



Eloira/Asertia debe ser removido por un proveedor de atención médica capacitado. Esto se puede hacer de manera fácil y segura en la clínica y toma solo unos minutos. La eliminación se efectúa tirando suavemente de uno de los hilos expuestos. La fuerza excesiva al tirar de los hilos podría provocar la rotura de éstos. Durante la extracción se pueden presentar calambres o sangrado.

Eloira/Asertia DIU (Dispositivo Intrauterino) /SIUH (Sistema Intrauterino Hormonal) debe estar protegido del calor, la luz del sol, el agua y las descargas mecánicas. Debería ser almacenado debajo de 30 ° C protegido de la luz solar directa y la humedad.

Grupo etario:

Indicado como método anticonceptivo en mujeres en edad fértil entre 18-40 años.

No existe ninguna indicación relevante para el uso de Eloira/Asertia antes de la menarquia y no se ha estudiado en mujeres mayores de 65 años.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181160423

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.



3.1.6.4. ETONOGESTREL 0.120mg + ETINILESTRADIOL 0.015mg. ANILLO VAGINAL

Expediente : 20145219
Radicado : 20181097347
Fecha : 17/05/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada anillo vaginal contiene 0.120 mg de etonogestrel y 0.015 mg de etinilestradiol

Forma farmacéutica: Anillo Vaginal

Indicaciones: Anticoncepción en mujeres en edad fértil, entre 18-40 años.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Coagulopatía
- Historia personal o si padece actualmente trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (TEP), o presencia de trombos en otros órganos.
- En caso de presentar algún trastorno que afecte la coagulación, como: deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, deficiencia de antitrombina III, factor V Leiden o anticuerpos anti fosfolípidos.
- Si tiene otro tipo de factores que promuevan la formación de trombos como el requerimiento de estas postrado en cama tras un procedimiento quirúrgico.
- Si ha sufrido alguna vez un infarto agudo de miocardio (IAM) o un ictus.
- En caso de historia o actual angina de pecho o un accidente isquémico transitorio.

Si tiene alguna de las siguientes enfermedades que pueden aumentar su riesgo de formación de un coágulo en las arterias:

- Diabetes grave con lesión de los vasos sanguíneos,
- Tensión arterial alta de difícil control,
- Niveles muy altos de colesterol o triglicéridos, hiperhomocisteinemia.
- Migraña "con aura".
- Historia o actual pancreatitis, asociada a hiperlipidemia.
- Historia o actual patología hepática.
- Historia o actual tumor benigno o maligno en el hígado.



- Antecedentes personales o familiares, factores de riesgo predisponentes o actual cáncer de mama o de los órganos genitales.
- Sangrado vaginal de origen desconocido.
- Consumo de medicamentos para el tratamiento de hepatitis C.
- Postparto inmediato.

Precauciones y Advertencias:

- Al anillo vaginal no protege contra la infección por VIH (SIDA) ni cualquier otra enfermedad de transmisión sexual.
- Se deberá consultar por urgencias en caso de sospecha de TVP, TEP, IAM o ictus.

Se debe utilizar con precaución en las siguientes situaciones:

- Antecedente familiar de cáncer de mama.
- Epilepsia
- Ictericia o cálculos biliares
- Enfermedad Crohn o colitis ulcerosa
- Lupus eritematoso sistémico (LES)
- Síndrome urémico hemolítico (SUH).
- Anemia de células falciformes.
- Antecedentes familiares o personales de hipertrigliceridemia.
- Tromboflebitis superficial o várices.
- En caso de alguna enfermedad que apareció por primera vez o empeoró durante un embarazo o uso anterior de hormonas sexuales (por ejemplo, pérdida de oído, porfiria, herpes del embarazo, o corea de Sydenham, angioedema hereditario).
- Presencia o historia de cloasma. Se debe evitar la exposición excesiva a los rayos UV.
- Trastornos que dificulten el uso del anillo como estreñimiento, prolapso uterino o dispareunia.

El uso de un anticonceptivo hormonal combinado aumenta el riesgo de desarrollar un coágulo. En raras ocasiones un coágulo puede bloquear vasos sanguíneos y provocar problemas graves. La recuperación de estos problemas no siempre es completa, y puede conllevar incluso a la muerte. Sin embargo, es importante destacar que el riesgo de formar un coágulo con este método anticonceptivo es muy bajo.

No debe ser utilizado por mujeres embarazadas o que sospechen que pueden estarlo. En caso de quedar embarazada durante el uso del embarazo, se debe remover y consultar a un médico.



No se recomienda su uso durante la lactancia.

El anillo vaginal puede no ser adecuado para mujeres con condiciones que hacen que la vagina sea susceptible a la irritación o ulceración vaginal.

Reacciones Adversas: Todas las mujeres que consumen anticonceptivos hormonales combinados corren mayor riesgo de presentar tromboembolismo venoso o arterial.

En caso de presentar alergia a alguno de los componentes se presentarán los siguientes síntomas: angioedema, dificultad para deglutir, urticaria, dificultad para respirar.

Reporte de eventos adversos con el uso de anillos vaginales que contienen la concentración indicada en este documento (NuvaRing)

Frecuentes: Pueden afectar hasta 1 de cada 10 mujeres.

- Dolor abdominal, malestar (náuseas)
- Candidiasis vaginal, molestias vaginales debidas al anillo, prurito genital, flujo vaginal
- Dolor de cabeza o migraña, humor depresivo, libido disminuido
- Dolor en las mamas, dolor en la pelvis, dismenorrea
- Acné
- Aumento de peso
- Expulsión del anillo

Poco frecuentes: Pueden afectar hasta 1 de cada 100 mujeres.

- Alteraciones de la vista, mareos
- Abdomen hinchado, vómitos, diarreas o estreñimiento
- Sensación de estar cansada, molesta o irritable, cambios de humor, cambios en el estado de ánimo
- Retención de líquidos en el cuerpo (edema)
- Infección de orina o de la vejiga
- Dificultad, dolor al orinar; urgencia de orinar. Necesidad de orinar más frecuente
- Problemas en las relaciones sexuales como dolor, sangrado o que la pareja note el anillo
- Aumento de la tensión arterial
- Aumento del apetito
- Dolor de espalda, calambres, dolor en las piernas o brazos
- Disminución de la sensibilidad en la piel
- Tensión o dolor en las mamas o aumento de tamaño; enfermedad fibroquística de la mama

- Inflamación del cuello del útero, pólipos que crecen en el cuello del útero, desplazamiento hacia la parte exterior de tejido del interior del cuello del útero (ectropión)
- Cambios en el periodo menstrual (más intensos, largos, irregulares o desaparecer), molestias en la pelvis, síndrome premenstrual, calambres uterinos
- Infección vaginal (por hongos o bacterias), quemazón, olor, dolor, molestias o sequedad de la vagina o vulva
- Pérdida de pelo, eczema, picor, erupción o sofocos
- Rotura del anillo

Raros: Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 mujeres.

- Coágulos de sangre perjudiciales en una vena o arteria, por ejemplo: TVP, TEPm IAM, ictus, AIT, u otros vasos como hepáticos, mesentéricos, retinales o renales.
- Secreción de las mamas

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Cloasma
- Molestias en el pene de la pareja (irritación, erupción, picor)
- Se han notificado casos de cáncer de mama y tumores en el hígado en mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales combinados.

Interacciones: Algunos medicamentos pueden afectar los niveles en sangre del anillo vaginal, disminuyendo su efectividad anticonceptiva.

Estos incluyen los medicamentos utilizados para el tratamiento de:

- La epilepsia (por ejemplo, primidona, fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato);
- Tuberculosis (por ejemplo, rifampicina);
- Infección por VIH (por ejemplo, ritonavir, nelfinavir, nevirapina, efavirenz);
- Infección por el virus de la Hepatitis C (por ejemplo, boceprevir, telaprevir);
- Otras enfermedades infecciosas (por ejemplo, griseofulvina);
- Hipertensión pulmonar (bosentan);
- Trastorno depresivo (la planta medicinal Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)).

La combinación propuesta puede influir sobre el efecto de otros medicamentos, por ejemplo:

- Ciclosporinas
- Lamotrigina (podría conllevar un aumento de la frecuencia de las convulsiones).



Se contraindica su uso en caso de estar tomando medicamentos para el tratamiento de la Hepatitis C, que contengan ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir y dasabuvir, se pueden producir aumentos en los resultados de pruebas hepáticas (aumento de la enzima hepática ALT).

Vía de administración: Vaginal

Dosificación y Grupo etario: Mujeres en edad fértil, entre los 18 y los 40 años de edad.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Información para prescribir allegada mediante radicado 20181097347

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allegó alcance mediante radicado 20181208578 del 10/10/2018.

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1 XENETIX® XENETIX® 350

Expediente : 224249 / 20060332
Radicado : 20181165994 / 20181165996
Fecha : 17/08/2018
Interesado : Guerbet Colombia S.A.S.

Composición:

Cada 100mL contiene 30g de lobitridol Correspondiente a Yodo

Cada 100mL contiene 76.78g de lobitridol (equivalente a 35%p/v de yodo)

Forma farmacéutica:

Solución Inyectable

Indicaciones:

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico. Medio de contraste utilizado en los siguientes usos: urografía intravenosa, tomografía computarizada, angiografía digital por vía intravenosa, arteriografía, angiocardiografía.

Contraindicaciones:

Hay riesgo de alergia, sean cuales sean la vía de administración y la dosis. El riesgo de intolerancia no es unívoco con las especialidades administradas localmente para la opacificación de cavidades corporales: a) la administración por determinadas vías (articular, biliar, intratecal, intrauterina, etc.) Entraña una distribución sistémica no desdeñable: pueden observarse efectos sistémicos. B) la administración por vía oral o rectal implica habitualmente una difusión sistémica muy limitada; si la mucosa digestiva es normal, solo se detecta en orina un máximo de un 5% de la dosis administrada y el resto se elimina con las heces. Sin embargo, en caso de alteraciones de la mucosa, la absorción aumenta y puede ser total y rápida en caso de perforación, con paso a la cavidad peritoneal; en tal caso, el medicamento se elimina por vía urinaria. Por tanto, la eventual aparición de efectos sistémicos dependientes de la dosis está en función del estado de la mucosa digestiva. C) el mecanismo inmunoalérgico no depende de la dosis y puede observarse siempre, cualquiera que sea la vía de administración. Por consiguiente, en cuanto a la frecuencia e intensidad de los acontecimientos adversos, se contraponen: las especialidades administradas por vía vascular y determinadas vías locales y las especialidades administradas por vía digestiva y de baja absorción en estado normal.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión XX300_SPC_18-09-2017_FR_V_ES
- Información para prescribir versión XX350_SPC_18-09-2017_FR_V_ES

Nueva dosificación:

Xenetix 300

Posología



Las dosis se deben adaptar en función de la exploración y las áreas que se deban opacificar, así como del peso y la función renal del sujeto, especialmente en el caso de los niños.

Posología media recomendada para las vías intravasculares:

Indicaciones	Dosis media mL/kg	Volumen total (mín-máx) mL
Urografía en inyección: - intravenosa rápida - intravenosa lenta	1,2 1,6	50-100 100
Tomografía computarizada: - craneal - cuerpo entero	1,4 1,9	20-100 20-150
Angiografía digital por vía intravenosa.	1,7	40-270
Arteriografía: - cerebral - extremidades inferiores	1,8 2,8	42-210 85-300
Angiocardiografía	1,1	70-125
Colangiopancreatografía mediante endoscopia retrógrada	0,7	<50 ml

Posología media recomendada para las vías intrauterina e intraarticular:

Indicaciones	Volumen	Observaciones
--------------	---------	---------------



	medio ml	
Artrografía	5 a 20	El volumen se adaptará a la articulación
Histerosalpingografía	5 a 20	Se adaptará en función del volumen uterino

Forma de administración

Xenetix 300 se utiliza por vía intravascular, intrauterina e intraarticular en monodosis para las presentaciones de 50, 60, 75 y 100 y multidosis para la presentación de 500 ml.

Xenetix 350

Posología

Las dosis se deben adaptar en función de la exploración y las áreas que se deban opacificar, así como del peso y la función renal del sujeto, especialmente en el caso de los niños.

Posología media recomendada para las vías intravasculares:

Indicaciones	Dosis media mL/kg	Volumen total (mín-máx) mL
Urografía intravenosa	1,0	50-100
Tomografía computarizada: - craneal - cuerpo entero	1,0 1,8	40-100 90-180
Angiografía digital por vía intravenosa.	2,1	95-250
Arteriografía: - periférica - extremidades inferiores - abdominal	2,2 1,8 3,6	105-205 80-190 155-330



Angiocardiografía		
- adultos	1,9	65-270
- niños	4,6	10-130

Forma de administración

Xenetix 350 se utiliza por vía intravascular; en monodosis para las presentaciones de 50, 60, 75, 100, 150 y 200 ml y multidosis para la presentación de 500.

Nuevas reacciones adversas:

En los estudios clínicos realizados con 905 pacientes, un 11% presentó reacciones adversas relacionadas con la administración de Xenetix (aparte de la sensación de calor), siendo las más frecuentes dolores, dolor en el lugar de la inyección, disgeusia y náuseas.

Las reacciones adversas relacionadas con el uso de Xenetix son generalmente de intensidad leve a moderada y de duración transitoria.

Desde su comercialización, las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante la administración de Xenetix son sensación de calor, dolor y edema en el lugar de la inyección.

Las reacciones de hipersensibilidad son generalmente inmediatas (durante la inyección o en la hora que sigue al comienzo de la inyección), pero a veces se retrasan (de una hora a varias horas después de la inyección) y se manifiestan en forma de reacciones adversas cutáneas.

Las reacciones inmediatas consisten en uno o varios efectos sucesivos o simultáneos, por lo general, del tipo de reacciones cutáneas, trastornos respiratorios y/o cardiovasculares que pueden ser precursores de un shock y ser mortales en casos excepcionales.

Se han descrito casos de trastornos graves del ritmo cardíaco, incluida la fibrilación ventricular, en pacientes con cardiopatías y sin que se presente ninguna reacción de hipersensibilidad.

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas ordenadas por CSO (clases de sistemas y órganos) y por frecuencia, para lo que se utilizan las siguientes convenciones: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia



no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las frecuencias indicadas se derivan de los datos de un estudio observacional de 352 255 pacientes.

Clasificación por sistemas y órganos	Frecuencia: reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Rara: hipersensibilidad Muy rara: shock anafiláctico, reacción anafilactoide, reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	Muy rara: trastornos tiroideos
Trastornos del sistema nervioso	Rara: presíncope (reacción vasovagal), temblores*, parestesias* Muy rara: coma*, convulsiones*, confusión mental*, trastornos visuales*, amnesia*, ftofobia*, ceguera transitoria*, somnolencia*, agitación*, cefaleas
Trastornos auditivos y del laberinto	Rara: vértigo Muy rara: trastornos de la audición
Trastornos cardíacos	Rara: taquicardia Muy rara: paro cardíaco, infarto de miocardio (más frecuente después de una inyección intracoronaria), arritmia, fibrilación ventricular, angina Frecuencia no conocida: <i>torsades des pointes</i> , arterioespalmo coronario
Trastornos vasculares	Rara: hipotensión arterial Muy rara: colapso circulatorio Frecuencia no conocida: hipertensión arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara: disnea, tos, obstrucción laríngea, estornudos Muy rara: parada respiratoria, edema pulmonar, broncoespasmo, laringoespalmo, edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente: náuseas Rara: vómitos Muy rara: dolores abdominales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rara: edema angioneurótico, urticaria (localizada o extendida), eritema, prurito Muy rara: pustulosis exantemática aguda generalizada, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, eczema, exantema maculopapular (tratándose en todos los casos de reacciones de hipersensibilidad retardada)
Trastornos renales y urinarios	Muy rara: insuficiencia renal aguda, anuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente: sensación de calor Rara: edema facial, malestar general, escalofríos, dolor en el lugar de la inyección Muy rara: necrosis en el lugar de la inyección tras extravasación, edema en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de inyección tras extravasación

Clasificación por sistemas y órganos	Frecuencia: reacción adversa
Exploraciones complementarias	Muy rara: elevación de la creatininemia

*Exploraciones durante las cuales la concentración del medio de contraste iodado en la sangre arterial es elevada

Se han notificado las reacciones adversas siguientes con otros medios de contraste iodados hidrosolubles

Clasificación por sistemas y órganos	Frecuencia: reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Parálisis, paresia, alucinaciones, trastornos del habla
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis aguda (tras una PRE), dolores abdominales, diarrea, tumefacción parotídea, hipersecreción salival, disgeusia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema polimorfo
Trastornos vasculares	Tromboflebitis
Exploraciones clínicas	Anomalías electroencefalográficas, aumento de las amilasas séricas

Se puede producir de inmediato un colapso cardiovascular de gravedad variable, sin signos precusores, y complicar las manifestaciones cardiovasculares mencionadas en la tabla anterior.

Los dolores abdominales y la diarrea, no observados con Xenetix, están principalmente relacionados con la administración por vía oral o rectal.

En ausencia de extravasación del producto inyectado, puede aparecer un dolor localizado y un edema en el lugar de la inyección, si bien tienen un carácter benigno y transitorio.

En la administración intraarterial, la sensación dolorosa en el lugar de la inyección depende de la osmolalidad del producto inyectado.

Reacciones adversas asociadas a exploraciones específicas:

Artrografía: se han notificado artralgias con frecuencia durante los estudios clínicos (4%).



Histerosalpingografía: se han notificado dolores pélvicos con frecuencia durante los estudios clínicos (3%).

Población pediátrica

Las reacciones adversas de Xenetix en los niños deberían ser de la misma naturaleza que las observadas en personas adultas. Su frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 sistema nacional de notificación: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.anism.sante.fr.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Información para prescribir versión XX300_SPC_18-09-2017_FR_V_ES**
- **Información para prescribir versión XX350_SPC_18-09-2017_FR_V_ES**

Nueva dosificación:

Xenetix 300

Posología

Las dosis se deben adaptar en función de la exploración y las áreas que se deban opacificar, así como del peso y la función renal del sujeto, especialmente en el caso de los niños.

Posología media recomendada para las vías intravasculares:



Indicaciones	Dosis media mL/kg	Volumen total (mín-máx) mL
Urografía en inyección: - intravenosa rápida - intravenosa lenta	1,2 1,6	50-100 100
Tomografía computarizada: - craneal - cuerpo entero	1,4 1,9	20-100 20-150
Angiografía digital por vía intravenosa.	1,7	40-270
Arteriografía: - cerebral - extremidades inferiores	1,8 2,8	42-210 85-300
Angiocardiografía	1,1	70-125
Colangiopancreatografía mediante endoscopia retrógrada	0,7	<50 ml

Posología media recomendada para las vías intrauterina e intraarticular:

Indicaciones	Volumen medio ml	Observaciones
Artrografía	5 a 20	El volumen se adaptará a la articulación





Histerosalpingografía	5 a 20	Se adaptará en función del volumen uterino
-----------------------	--------	--

Forma de administración

Xenetix 300 se utiliza por vía intravascular, intrauterina e intraarticular en monodosis para las presentaciones de 50, 60, 75 y 100 y multidosis para la presentación de 500 ml.

Xenetix 350

Posología

Las dosis se deben adaptar en función de la exploración y las áreas que se deban opacificar, así como del peso y la función renal del sujeto, especialmente en el caso de los niños.

Posología media recomendada para las vías intravasculares:

Indicaciones	Dosis media mL/kg	Volumen total (mín-máx) mL
Urografía intravenosa	1,0	50-100
Tomografía computarizada: - craneal - cuerpo entero	1,0 1,8	40-100 90-180
Angiografía digital por vía intravenosa.	2,1	95-250
Arteriografía: - periférica - extremidades inferiores - abdominal	2,2 1,8 3,6	105-205 80-190 155-330
Angiocardiografía - adultos - niños	1,9 4,6	65-270 10-130



Forma de administración

Xenetix 350 se utiliza por vía intravascular; en monodosis para las presentaciones de 50, 60, 75, 100, 150 y 200 ml y multidosis para la presentación de 500.

Nuevas reacciones adversas:

En los estudios clínicos realizados con 905 pacientes, un 11% presentó reacciones adversas relacionadas con la administración de Xenetix (aparte de la sensación de calor), siendo las más frecuentes dolores, dolor en el lugar de la inyección, disgeusia y náuseas.

Las reacciones adversas relacionadas con el uso de Xenetix son generalmente de intensidad leve a moderada y de duración transitoria.

Desde su comercialización, las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante la administración de Xenetix son sensación de calor, dolor y edema en el lugar de la inyección.

Las reacciones de hipersensibilidad son generalmente inmediatas (durante la inyección o en la hora que sigue al comienzo de la inyección), pero a veces se retrasan (de una hora a varias horas después de la inyección) y se manifiestan en forma de reacciones adversas cutáneas.

Las reacciones inmediatas consisten en uno o varios efectos sucesivos o simultáneos, por lo general, del tipo de reacciones cutáneas, trastornos respiratorios y/o cardiovasculares que pueden ser precursores de un shock y ser mortales en casos excepcionales.

Se han descrito casos de trastornos graves del ritmo cardíaco, incluida la fibrilación ventricular, en pacientes con cardiopatías y sin que se presente ninguna reacción de hipersensibilidad.

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas ordenadas por CSO (clases de sistemas y órganos) y por frecuencia, para lo que se utilizan las siguientes convenciones: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\,000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las frecuencias indicadas se derivan de los datos de un estudio observacional de 352 255 pacientes.





Clasificación por sistemas y órganos	Frecuencia: reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Rara: hipersensibilidad Muy rara: shock anafiláctico, reacción anafilactoide, reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	Muy rara: trastornos tiroideos
Trastornos del sistema nervioso	Rara: presíncope (reacción vasovagal), temblores*, parestesias* Muy rara: coma*, convulsiones*, confusión mental*, trastornos visuales*, amnesia*, ftofobia*, ceguera transitoria*, somnolencia*, agitación*, cefaleas
Trastornos auditivos y del laberinto	Rara: vértigo Muy rara: trastornos de la audición
Trastornos cardíacos	Rara: taquicardia Muy rara: paro cardíaco, infarto de miocardio (más frecuente después de una inyección intracoronaria), arritmia, fibrilación ventricular, angina Frecuencia no conocida: <i>torsades des pointes</i> , arterioespalmo coronario
Trastornos vasculares	Rara: hipotensión arterial Muy rara: colapso circulatorio Frecuencia no conocida: hipertensión arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara: disnea, tos, obstrucción laríngea, estornudos Muy rara: parada respiratoria, edema pulmonar, broncoespasmo, laringoespalmo, edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente: náuseas Rara: vómitos Muy rara: dolores abdominales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rara: edema angioneurótico, urticaria (localizada o extendida), eritema, prurito Muy rara: pustulosis exantemática aguda generalizada, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, eczema, exantema maculopapular (tratándose en todos los casos de reacciones de hipersensibilidad retardada)
Trastornos renales y urinarios	Muy rara: insuficiencia renal aguda, anuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente: sensación de calor Rara: edema facial, malestar general, escalofríos, dolor en el lugar de la inyección Muy rara: necrosis en el lugar de la inyección tras extravasación, edema en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de inyección tras extravasación
Exploraciones complementarias	Muy rara: elevación de la creatininemia



***Exploraciones durante las cuales la concentración del medio de contraste iodado en la sangre arterial es elevada**

Se han notificado las reacciones adversas siguientes con otros medios de contraste iodados hidrosolubles

Clasificación por sistemas y órganos	Frecuencia: reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Parálisis, paresia, alucinaciones, trastornos del habla
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis aguda (tras una PRE), dolores abdominales, diarrea, tumefacción parotídea, hipersecreción salival, disgeusia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema polimorfo
Trastornos vasculares	Tromboflebitis
Exploraciones clínicas	Anomalías electroencefalográficas, aumento de las amilasas séricas

Se puede producir de inmediato un colapso cardiovascular de gravedad variable, sin signos precursores, y complicar las manifestaciones cardiovasculares mencionadas en la tabla anterior.

Los dolores abdominales y la diarrea, no observados con Xenetix, están principalmente relacionados con la administración por vía oral o rectal.

En ausencia de extravasación del producto inyectado, puede aparecer un dolor localizado y un edema en el lugar de la inyección, si bien tienen un carácter benigno y transitorio.

En la administración intraarterial, la sensación dolorosa en el lugar de la inyección depende de la osmolalidad del producto inyectado.

Reacciones adversas asociadas a exploraciones específicas:

Artrografía: se han notificado artralgias con frecuencia durante los estudios clínicos (4%).

Histerosalpingografía: se han notificado dolores pélvicos con frecuencia durante los estudios clínicos (3%).

Población pediátrica





Las reacciones adversas de Xenetix en los niños deberían ser de la misma naturaleza que las observadas en personas adultas. Su frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 sistema nacional de notificación: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

3.1.9.2 RITALINA 10 MG COMPRIMIDOS RITALINA® LA 20 MG CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA RITALINA® LA 30 MG RITALINA® LA CAPSULAS DE LIBERACION MODIFICADA 40 MG

Expediente : 19930175 / 19930176 / 227970 / 19930177

Radicado : 2017026683 / 2017181279 / 20181167437 / 2017026685 / 2017181271 / 20181167435 / 2017026678 / 2017181275 / 20181167440 / 2017026687 / 2017181278

Composición:

Cada comprimido contiene 10mg de Clorhidrato de Metilfenidato

Cada capsula contiene 20mg de Clorhidrato de Metilfenidato

Cada capsula contiene 30mg de Hidrocloruro De Metilfenidato

Cada capsula contiene 40mg de Metilfenidato clorhidrato

Forma farmacéutica:

Comprimidos

Capsulas de liberacion prolongada

Indicaciones: Tratamiento del síndrome de déficit de atención e hiperactividad y narcolepsia para las tabletas de metilfenidato convencionales. Para las tabletas L.A. solamente se aceptan la indicación de síndrome de déficit de atención e hiperactividad.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias, Reacciones Adversas, Posología, Inserto 2017-PSB/GLC-0880-s- Versión 2 del 17 de



julio de 2017, Declaración sucinta 2017-PSB/GLC-0880-s- Versión 2 del 17 de julio de 2017.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta SEM No. 04 de 2017 Segunda Parte, numeral 3.1.9.3 en cuanto a las Advertencias y precauciones, y así mismo recomienda aprobar las contraindicaciones, interacciones, reacciones adversas, dosificación para el producto de la referencia así:

Contraindicaciones

**Hipersensibilidad al metilfenidato o a cualquiera de los excipientes.
Ansiedad (angustia), tensión.**

Agitación.

Hipertiroidismo.

Trastornos cardiovasculares preexistentes, como hipertensión grave, angina de pecho, arteriopatía oclusiva, insuficiencia cardíaca, cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, miocardiopatía, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos causados por disfunción de los canales iónicos).

**Durante el tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y como mínimo dos semanas después de la retirada de dichos fármacos, debido al riesgo de crisis hipertensivas.
Glaucoma.**

Feocromocitoma.

Diagnóstico o antecedentes familiares del síndrome de Gilles de la Tourette.

Advertencias y precauciones:

Generales

El tratamiento con Ritalina no está indicado en todos los casos de TDAH y solo se tomará en consideración tras una detallada anamnesis y evaluación. La decisión de prescribir Ritalina dependerá de una estimación de la intensidad de los síntomas y, en los pacientes pediátricos, de su conveniencia con respecto a la edad del niño, y no únicamente de la presencia de uno o más signos de trastorno conductual. El tratamiento con Ritalina no suele estar indicado cuando dichos síntomas se vinculan con reacciones de estrés agudo.

Página 122 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cardiovasculares

Anomalías cardíacas estructurales u otros trastornos cardíacos graves preexistentes:

Se han notificado casos de muerte súbita en asociación con el uso de estimulantes del sistema nervioso central a las dosis usuales en pacientes con anomalías cardíacas estructurales u otros trastornos cardíacos graves. No se ha confirmado que exista una relación causal con los productos estimulantes dado que algunas de estas anomalías y trastornos entrañan de por sí una elevación del riesgo de muerte súbita. Por lo general, no deben utilizarse productos estimulantes, como Ritalina, en pacientes con anomalías cardíacas estructurales o con otros trastornos cardíacos graves que puedan aumentar el riesgo de muerte súbita a causa de los efectos simpaticomiméticos del estimulante en cuestión. Antes de comenzar el tratamiento con Ritalina, hay que evaluar si el paciente padece trastornos cardiovasculares preexistentes o tiene antecedentes familiares de arritmia ventricular y muerte súbita.

Enfermedades cardiovasculares: Ritalina está contraindicada en pacientes con hipertensión grave. Ritalina aumenta la frecuencia cardíaca y la tensión arterial sistólica y diastólica. Por lo tanto, se recomienda cautela a la hora de tratar pacientes afectados de enfermedades preexistentes que puedan verse agravadas por aumentos de la tensión arterial o de la frecuencia cardíaca, como pueden ser los pacientes hipertensos. Ritalina está contraindicada en pacientes con trastornos cardiovasculares graves.

Se debe controlar la tensión arterial de todos los pacientes que toman Ritalina a intervalos adecuados, especialmente en los pacientes hipertensos. Los pacientes que presenten síntomas indicativos de cardiopatía durante el tratamiento con Ritalina deben ser objeto de una evaluación cardíaca inmediata.

Uso inapropiado y eventos cardiovasculares:

La utilización inapropiada de estimulantes del sistema nervioso central, como Ritalina, puede entrañar muerte súbita y otros eventos adversos cardiovasculares graves.

Cerebrovasculares

Enfermedades cerebrovasculares: No deben recibir Ritalina los pacientes con anomalías preexistentes del sistema nervioso central (SNC), p. ej., aneurisma cerebral u otras anomalías vasculares, como vasculitis o accidente cerebrovascular anterior. Los pacientes con factores de riesgo adicionales (antecedentes de enfermedad cardiovascular, comedicación hipertensora) deben ser evaluados periódicamente para detectar posibles signos y síntomas



neurológicos y psiquiátricos que hayan surgido después de iniciar el tratamiento con Ritalina

Psiquiátricas

La comorbilidad de trastornos psiquiátricos en el TDAH es frecuente y ha de tenerse en cuenta cuando se prescriban productos estimulantes. Antes de comenzar el tratamiento con Ritalina, hay que evaluar si el paciente padece trastornos psiquiátricos preexistentes o tiene antecedentes familiares de tales trastornos.

El tratamiento del TDAH con productos estimulantes, como Ritalina, no debe iniciarse en pacientes con psicosis, manías o ideas y conductas suicidas de carácter agudo. Dichos trastornos agudos deben tratarse y controlarse antes de considerar el tratamiento del TDAH.

Ante la aparición de síntomas psiquiátricos o el agravamiento de los síntomas psiquiátricos preexistentes, no se administrará Ritalina al paciente, a menos que los beneficios justifiquen el riesgo.

Síntomas psicóticos

Se han comunicado síntomas psicóticos, como alucinaciones visuales y táctiles o manía, en pacientes a quienes se había administrado la dosis habitual de un producto estimulante, como Ritalina. En tales circunstancias, los médicos deben considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Conducta agresiva

Durante terapias con estimulantes, como Ritalina, se han comunicado signos de conducta agresiva o de agravamiento de la conducta agresiva inicial. No obstante, en los pacientes con TDAH puede aparecer agresividad como parte de su proceso patológico. Por lo tanto, es difícil determinar si existe una relación causal con el tratamiento. Los médicos deben evaluar la necesidad de modificar el tratamiento en los pacientes que experimenten tales cambios de conducta, teniendo en cuenta que quizás sea adecuado disminuir o aumentar la dosis. Se puede considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Tendencia al suicidio

El médico debe evaluar de inmediato a los pacientes que manifiesten ideas y conductas suicidas durante el tratamiento del TDAH, iniciar el tratamiento adecuado de la afección psiquiátrica subyacente y considerar la posibilidad de cambiar el tratamiento del TDAH.

Tics



Ritalina se asocia a la aparición o el agravamiento de los tics motores y verbales. También se han notificado casos de empeoramiento del síndrome de Gilles de la Tourette. Antes de usar metilfenidato para el tratamiento del TDAH, se evaluarán los antecedentes familiares y se realizará una evaluación clínica de los tics y del síndrome de Gilles de la Tourette en el paciente. Ritalina está contraindicada en caso de diagnóstico o de antecedentes familiares de dicho síndrome. Durante el tratamiento con Ritalina es necesario supervisar periódicamente la aparición de tics o su agravamiento.

Síndrome serotoninérgico

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico cuando se administra metilfenidato con otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNA).

No se recomienda el uso concomitante de metilfenidato y fármacos serotoninérgicos, ya que puede provocar la aparición del síndrome serotoninérgico. Entre los síntomas del síndrome serotoninérgico se incluyen alteraciones del estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad del sistema autónomo (p. ej., taquicardia, tensión arterial variable, mareos, diaforesis, crisis vasomotoras, hipertermia), síntomas neuromusculares (p. ej., temblores, rigidez, mioclonías, hiperreflexia, descoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea). Es importante reconocer con rapidez estos síntomas con el fin de suspender definitivamente el tratamiento con metilfenidato y fármacos serotoninérgicos e instaurar el tratamiento adecuado Priapismo.

Se han notificado casos de erecciones prolongadas y dolorosas (que en ocasiones requirieron intervención quirúrgica) con productos que contienen metilfenidato tanto en pacientes adultos como pediátricos. Por lo general, el priapismo aparece después de algún tiempo en tratamiento con el fármaco, con frecuencia tras un aumento de la dosis. También se han notificado casos de priapismo durante períodos de retirada del medicamento (descanso farmacológico o tras la interrupción definitiva). Los pacientes que presenten erecciones anormalmente prolongadas o frecuentes y dolorosas deben acudir inmediatamente al médico.

Retraso del crecimiento

Se han notificado disminuciones moderadas del aumento de peso y un leve retraso del crecimiento con el uso prolongado de estimulantes, como Ritalina,

Página 125 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





en niños. Durante el tratamiento con Ritalina, debe supervisarse el crecimiento siempre que sea clínicamente necesario y, en los pacientes que no crezcan o no aumenten de peso o no pesen lo suficiente podría ser necesario interrumpir el tratamiento.

Crisis epilépticas

Ritalina debe usarse con precaución en los pacientes epilépticos, pues la práctica clínica indica que puede aumentar la frecuencia de crisis convulsivas en un número reducido de tales pacientes. En caso de aumento de las crisis convulsivas, se debe interrumpir la administración de Ritalina.

Uso abusivo y dependencia del fármaco

El uso abusivo crónico de Ritalina puede conducir a una marcada tolerancia y dependencia psíquica con grados variables de trastorno conductual. Tal vez se produzcan episodios psicóticos manifiestos, especialmente con el uso parenteral abusivo. Los datos clínicos indican que los niños tratados con Ritalina no son más propensos a la drogadicción durante la adolescencia o la edad adulta.

Hay que tener cautela en los pacientes emocionalmente inestables, como los que tienen antecedentes de drogodependencia o de alcoholismo, pues esos pacientes pueden aumentar la dosis por su cuenta.

Retirada del tratamiento

Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del medicamento, pues ello puede poner en evidencia depresiones, así como los efectos de la hiperactividad crónica. Algunos pacientes pueden necesitar un seguimiento a largo plazo.

Efectos hemáticos

No se conoce por completo la seguridad ni la eficacia de Ritalina a largo plazo. Así pues, los pacientes que necesiten un tratamiento prolongado deben ser supervisados con cuidado, y es preciso obtener hemogramas completos, fórmulas leucocíticas y recuentos de trombocitos de forma periódica. En caso de trastornos hemáticos, se debe considerar la posibilidad de recurrir a una intervención médica adecuada.

Pacientes pediátricos menores de 6 años



Ritalina no debe usarse en los menores de 6 años, pues todavía no se ha confirmado su seguridad o eficacia en esa franja etaria.

Conducción y uso de máquinas

Ritalina puede causar mareos, somnolencia, visión borrosa, alucinaciones y otros efectos secundarios en el SNC. Los pacientes que sientan esos efectos deben abstenerse de conducir vehículos, de manejar máquinas y de emprender cualquier otra actividad potencialmente peligrosa.

Ansiedad, agitación o tensión

El metilfenidato está asociado con el empeoramiento de ansiedad, agitación o tensión pre-existentes. La evaluación clínica de la ansiedad, agitación o tensión se deben hacer antes de utilizar metilfenidato y se debe controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de estos síntomas durante el tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita.

Formas de trastorno bipolar

Se debe tener especial cuidado al usar metilfenidato para tratar el TDAH en pacientes con trastorno bipolar comórbido (incluyendo el Trastorno Bipolar Tipo I no tratado u otras formas de trastorno bipolar) por el riesgo de una posible precipitación de un episodio maniaco o mixto en estos pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con metilfenidato, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes con síntomas depresivos comórbidos para establecer si tienen riesgo de padecer un trastorno bipolar; esta evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Es fundamental un control continuo y exhaustivo en estos pacientes. Se deben controlar estos síntomas en los pacientes en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita.

Interacciones

Interacciones farmacodinámicas

Antihipertensores

Ritalina puede reducir la eficacia de los antihipertensores.

Uso con medicamentos hipertensores

Ritalina debe usarse con precaución en los pacientes que reciben hipertensores.



Dado que puede producir crisis hipertensivas, Ritalina está contraindicada en los pacientes que estén siendo tratados con IMAO o hayan recibido IMAO en las dos semanas precedentes.

Uso con bebidas alcohólicas

El alcohol puede agravar los efectos adversos que los psicofármacos, como Ritalina, ejercen en el sistema nervioso central. Por este motivo, es aconsejable que los pacientes se abstengan de tomar bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

Uso con anestésicos

Existe el riesgo de que aumenten bruscamente la tensión arterial y la frecuencia cardíaca durante la cirugía. En consecuencia, si se ha programado una intervención quirúrgica, Ritalina no debe tomarse el día de la operación.

Uso con agonistas α_2 de acción central (p. ej., clonidina)

Se han notificado reacciones adversas graves, incluso muerte súbita, cuando Ritalina se administró simultáneamente con clonidina, aunque no se ha confirmado que fueran causadas por esta combinación de fármacos.

Uso con serotoninérgicos

No se recomienda el uso concomitante de metilfenidato y fármacos serotoninérgicos, ya que puede provocar la aparición del síndrome serotoninérgico. Se ha observado que el metilfenidato aumenta las concentraciones extracelulares de norepinefrina y serotonina y parece tener una potencia débil en la fijación del transportador de serotonina.

Uso con dopaminérgicos

Como inhibidor de la recaptación de dopamina, Ritalina puede asociarse a interacciones farmacodinámicas cuando se administra con agonistas directos e indirectos de la dopamina (p. ej., DOPA y antidepresivos tricíclicos) o con antagonistas de la dopamina (antipsicóticos, como el haloperidol). Debido a su modo de acción contrapuesto, no se recomienda la administración conjunta de Ritalina con antipsicóticos.

Interacciones farmacocinéticas

El citocromo P450 no metaboliza el metilfenidato (Ritalina) de forma clínicamente significativa. No cabe esperar que los inductores o los inhibidores del citocromo P450 afecten significativamente a la farmacocinética del metilfenidato (Ritalina). A la inversa, los enantiómeros d y l del metilfenidato en Ritalina tampoco inhibieron de forma significativa las proteínas 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A del citocromo P450.

La administración conjunta de Ritalina no aumentó las concentraciones plasmáticas de la desipramina, un sustrato de la proteína 2D6 del citocromo P450.

Los informes de casos sugerían una posible interacción de Ritalina con anticoagulantes cumarínicos, algunos antiepilépticos (p. ej., fenobarbital, fenitoína, primidona), fenilbutazona y antidepresivos tricíclicos, pero estas interacciones farmacocinéticas no pudieron confirmarse cuando se aumentó el tamaño de la muestra para investigarlas. Puede que sea necesario reducir las dosis de estos fármacos. Una interacción con el anticoagulante etilbiscumacetato en 4 sujetos no fue confirmada en un estudio posterior con un mayor número de sujetos ($n = 12$).

No se han realizado otros estudios *in vivo* de interacciones farmacológicas específicas con Ritalina.

Pruebas analíticas o farmacológicas

El metilfenidato puede inducir resultados positivos falsos en los análisis de amfetaminas, especialmente en los inmunoanálisis.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

Embarazo

La experiencia de uso del metilfenidato en mujeres embarazadas es insuficiente. Ritalina no debe administrarse a mujeres embarazadas a menos que los posibles beneficios justifiquen los riesgos para el feto. El metilfenidato es potencialmente teratogénico en el conejo.

Lactancia

Los informes de casos indican que el metilfenidato pasa a la leche materna y alcanza un cociente de concentraciones leche/plasma de aproximadamente 2,5.

Se debe elegir entre no amamantar o no recibir el tratamiento con Ritalina, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento para la madre.

Fecundidad



No se dispone de datos sobre el efecto del metilfenidato en la fecundidad. El metilfenidato no menoscabó la fecundidad de los ratones machos ni hembras.

Reacciones Adversas

Al comienzo del tratamiento con Ritalina es muy frecuente observar nerviosismo e insomnio; estas reacciones adversas se pueden contrarrestar mediante la reducción de la dosis o la omisión de la dosis vespertina o nocturna.

También es muy frecuente la pérdida de apetito, que suele ser pasajera. Los dolores abdominales, las náuseas y los vómitos son frecuentes o muy frecuentes: suelen ocurrir al comienzo del tratamiento y pueden aliviarse con el consumo simultáneo de alimentos.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas (Tabla 2) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia.

En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad.

Además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla. Reacciones adversas registradas con el uso de Ritalina en los ensayos clínicos o a través de comunicaciones espontáneas y casos publicados



Infecciones e infestaciones	
Muy frecuente:	Rinofaringitis*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras:	Leucopenia, trombocitopenia, anemia
Trastornos del sistema inmunitario	
Muy raras:	Reacciones de hipersensibilidad, como angioedema y anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuente:	Pérdida de apetito**
Rara:	Aumento de peso moderadamente reducido en los niños que utilizan el medicamento por largos períodos
Trastornos psiquiátricos	



Muy frecuentes:	Nerviosismo, insomnio
Frecuentes:	Ansiedad (angustia)*, desasosiego*, trastorno del sueño*, agitación*
Muy raras:	Hiperactividad, psicosis (algunas veces con alucinaciones visuales y táctiles), estado de ánimo depresivo pasajero
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Discinesia, temblores*, cefalea, somnolencia, mareos
Muy raras:	Convulsiones, movimientos coreoatetoides, tics o agravamiento de los tics existentes y síndrome de Gilles de la Tourette, trastornos cerebrovasculares como vasculitis, hemorragias cerebrales y accidentes cerebrovasculares
Trastornos oculares	
Raras:	Trastornos de la acomodación visual, vista borrosa
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Taquicardia, palpitaciones, arritmias, variaciones de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca (generalmente aumentos)
Rara:	Angina de pecho
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Frecuente:	Tos*
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas**, xerostomía**
Frecuentes:	Dolor abdominal, vómitos, dispepsia*, dolor de muelas*
Trastornos hepatobiliares	
Muy rara:	Disfunción hepática, que puede ir desde un aumento de transaminasas hasta el coma hepático.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Exantema, prurito, urticaria, fiebre, alopecia del cuero cabelludo, hiperhidrosis*
Muy raras:	Púrpura trombocitopénica, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuente:	Artralgia
Muy rara:	Calambres musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuente:	Sensación de nerviosismo*
Rara:	Leve retraso del crecimiento durante el uso prolongado en niños
Exploraciones complementarias	
Frecuente:	Disminución de peso*

* Reacciones adversas notificadas durante el ensayo clínico con Ritalina LA en pacientes adultos con TDAH.

** La frecuencia notificada de reacciones adversas se basa en la frecuencia que se observó en el estudio clínico del TDAH en adultos, que fue mayor que la cifra registrada anteriormente en niños.

Reacciones adversas a partir de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de Ritalina e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica. Como estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera «desconocida». Las reacciones adversas están enumeradas por clase de órgano, aparato o sistema según el MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 3 Reacciones adversas a partir de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos del aparato reproductor y de las mamas
Priapismo

Otras reacciones adversas notificadas con otros productos que contienen Metilfenidato

A continuación se indican las reacciones adversas que, aunque no han sido notificadas con Ritalina (véase la Tabla 2), sí lo han sido con otros productos que contienen metilfenidato tanto en los ensayos clínicos como a través de comunicaciones espontáneas recibidas desde la comercialización.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Pancitopenia.

Trastornos del sistema inmunitario: Reacciones de hipersensibilidad, como inflamación auricular.

Trastornos psiquiátricos: Irritabilidad, agresividad, inestabilidad afectiva, trastornos de la conducta o del pensamiento, ira, ideas suicidas o intento de suicidio (incluido el suicidio consumado), trastornos del estado de ánimo, cambios de humor repentinos, hipervigilia, manía, desorientación, trastorno de la libido, apatía, conductas repetitivas, enfoque patológico de la atención, estado confusional, dependencia; se han descrito casos de uso abusivo y dependencia, más frecuentes con las formulaciones de liberación inmediata.

Trastornos del sistema nervioso: Déficit neurológico isquémico reversible, migraña (jaqueca).



Trastornos oculares: Diplopía, midriasis, deficiencia visual.

Trastornos cardíacos: Paro cardíaco, infarto de miocardio.

Trastornos vasculares: Sensación de frío en las extremidades, fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Dolor laringofaríngeo, disnea.

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, estreñimiento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Edema angioneurótico, eritema, exantema fijo medicamentoso.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo: Mialgia, fasciculaciones musculares.

Trastornos renales y urinarios: Hematuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Dolor torácico, cansancio, muerte súbita de origen cardíaco.

Dosificación

La dosis de Ritalina debe individualizarse en función de la respuesta y las necesidades clínicas del paciente.

En el tratamiento del TDAH hay que procurar que la administración coincida con los períodos de mayor estrés escolar, conductual o social.

El tratamiento con Ritalina se iniciará con una dosis baja, que se incrementará cada semana.

No se recomienda la administración de dosis diarias mayores de 60 mg para el tratamiento de la narcolepsia ni para el tratamiento del TDAH en niños.

Tampoco se recomienda la administración de dosis diarias superiores a 80 mg para el tratamiento del TDAH en adultos (solo Ritalina LA).



Si los síntomas no mejoran con el aumento gradual de la dosis a lo largo de un mes, debe interrumpirse la administración del medicamento.

Si los síntomas empeoran o sobrevienen otras reacciones adversas, se debe reducir la dosis o, si fuera preciso, interrumpir la administración del medicamento.

Si el fármaco deja de surtir efecto demasiado pronto al anochecer, el trastorno conductual y la incapacidad para dormirse pueden volver a manifestarse. Ello puede remediarse administrando una pequeña dosis del comprimido normal de Ritalina al anochecer.

Cribado preterapéutico

Antes de comenzar el tratamiento con Ritalina hay que evaluar si el paciente padece trastornos cardiovasculares y psiquiátricos preexistentes o tiene antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos, arritmia ventricular y muerte súbita. El peso y la altura también se deben medir antes del tratamiento y documentarlos en una curva de crecimiento.

Evaluación periódica del tratamiento en pacientes con TDAH

No es necesario prolongar indefinidamente el tratamiento farmacológico. El médico debe reconsiderarlo periódicamente y probar períodos sin medicación para determinar el funcionamiento del paciente sin farmacoterapia. La mejoría puede persistir tras la suspensión temporal o definitiva del medicamento.

Cuando Ritalina se usa en niños con TDAH, por lo general el tratamiento puede retirarse durante la pubertad o después de esta.

TDAH

Niños y adolescentes (a partir de 6 años de edad)

Comprimidos: La dosis inicial es de 5 mg administrados una o dos veces al día (p. ej., con el desayuno y la comida del mediodía) y se aumenta a razón de 5 a 10 mg por semana. La dosis diaria total debe repartirse en varias tomas.

Las cápsulas de Ritalina LA se administran por vía oral una vez al día por la mañana. La dosis inicial recomendada de Ritalina LA es 20 mg. Cuando a criterio del médico sea conveniente una dosis inicial más baja, los pacientes pueden comenzar el tratamiento con Ritalina LA de 10 mg. No debe sobrepasarse la dosis diaria máxima de 60 mg.

Adultos

Ritalina LA es la única formulación adecuada para el tratamiento del TDAH en los adultos.



Ritalina LA se administra una vez al día.

Pacientes que reciben metilfenidato por primera vez: La dosis inicial recomendada de Ritalina LA en estos pacientes es 20 mg una vez al día.

Pacientes que ya estén tomando metilfenidato: El tratamiento puede continuar con la misma dosis diaria. Un paciente que hubiera estado recibiendo la formulación de liberación inmediata debe pasar a recibir una dosis recomendada adecuada de Ritalina LA.

No debe sobrepasarse la dosis diaria máxima de 80 mg.

No se recomienda ninguna diferencia de posología en función del sexo en los pacientes adultos.

Sustitución del tratamiento anterior por Ritalina LA

La dosis recomendada de Ritalina LA debe ser idéntica a la dosis diaria total de la formulación de liberación inmediata y no debe sobrepasar la dosis total de 60 mg en los niños y de 80 mg en los adultos. A continuación se proporcionan ejemplos de posología al sustituir la formulación de liberación inmediata por la de liberación sostenida.

Tabla 1 Dosis diaria recomendada al sustituir el tratamiento anterior por Ritalina LA	
Dosis previa de metilfenidato	Dosis recomendada de Ritalina LA
5 mg de metilfenidato dos veces al día	10 mg una vez al día
10 mg de metilfenidato dos veces al día o 20 mg de metilfenidato de liberación sostenida una vez al día	20 mg una vez al día
15 mg de metilfenidato dos veces al día 20 mg de metilfenidato dos veces al día o 40 mg de metilfenidato de liberación sostenida una vez al día	30 mg una vez al día 40 mg una vez al día

En caso de que el tratamiento anterior con metilfenidato siguiera otras pautas posológicas, la dosis inicial de Ritalina LA se elegirá según el criterio del médico. La dosis de Ritalina LA se puede aumentar a razón de 10 mg por semana en los niños o de 20 mg por semana en los adultos.

Narcolepsia

La única formulación autorizada para el tratamiento de la narcolepsia en adultos es Ritalina.



Comprimidos: La dosis diaria media es de 20 a 30 mg y se administra repartida en 2 o 3 tomas.

Algunos pacientes pueden requerir entre 40 y 60 mg diarios, mientras que en otros pueden ser suficientes de 10 a 15 mg al día. Los pacientes que no pueden dormir si toman el medicamento al finalizar el día deben tomar la última dosis antes de las 6 de la tarde.

No debe sobrepasarse la dosis diaria máxima de 60 mg.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática.

Pacientes geriátricos

No se han realizado estudios en pacientes mayores de 60 años.

Sobredosis:

Signos y síntomas

Los signos y síntomas de la intoxicación aguda, que se deben principalmente a la hiperestimulación de los sistemas nerviosos central y simpático, pueden ser: vómitos, agitación, temblores, hiperreflexia, fasciculaciones musculares, convulsiones (posiblemente seguidas de coma), euforia, confusión, alucinaciones, delirio, sudación, crisis vasomotoras, cefalea, hiperpirexia, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardíacas, hipertensión, midriasis y sequedad de mucosas.

Tratamiento

Al tratar la sobredosis, los médicos deben tener presente que en el caso de Ritalina LA (cápsulas de liberación modificada de clorhidrato de metilfenidato) se produce una segunda liberación de metilfenidato aproximadamente cuatro horas después de la administración. La terapia consiste en proporcionar medidas de apoyo y un tratamiento sintomático de los acontecimientos potencialmente mortales, como las crisis hipertensivas, las arritmias o las convulsiones. El médico debe ponerse en contacto con un centro de toxicología autorizado o consultar artículos de toxicología de reciente publicación a fin de conocer las directrices más actuales para el tratamiento de los síntomas de la intoxicación. Entre las medidas de apoyo figuran la prevención de autolesiones

Página 137 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y la protección del paciente de los estímulos externos que puedan agravar la hiperestimulación existente. Si la sobredosis es oral y el paciente está consciente, se puede inducir el vómito para vaciar el estómago y a continuación administrar carbón activado. Si el paciente es hiperactivo, está inconsciente o sufre de depresión respiratoria, debe practicarse el lavado gástrico con protección de las vías respiratorias. Se deben proporcionar cuidados intensivos para mantener la circulación y el intercambio respiratorio en el nivel adecuado. Puede que sea necesario recurrir a métodos de enfriamiento externo para disminuir la hiperpirexia. No se ha determinado la eficacia de la diálisis peritoneal o de la hemodiálisis extracorporeal contra las sobredosis de Ritalina. Se conocen pocos casos clínicos de intoxicación aguda. Los pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas deben ser objeto de una cuidadosa monitorización. Si la sobredosis llega a producir una hipocalcemia clínicamente importante, esta se puede contrarrestar con un suplemento oral de calcio o una infusión de gluconato de calcio.

Adicionalmente la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los documentos Inserto 2017-PSB/GLC-0880-s- Versión 2 del 17 de julio de 2017, Declaración sucinta 2017-PSB/GLC-0880-s- Versión 2 del 17 de julio de 2017.

3.1.9.3 VOLIBRIS 5 MG VOLIBRIS® 10 MG

Expediente : 20001583 / 20001582
Radicado : 20181187095 / 20181187097
Fecha : 13/09/2018
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 5mg de Ambrisentan
Cada tableta contiene 10mg de Ambrisentan

Forma farmacéutica:
Tableta

Indicaciones:

Ambrisentan está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) clasificada por la organización mundial de la salud como clase II y III:





O para mejorar la habilidad del ejercicio, disminuir los síntomas de la PAH, y retrasar el empeoramiento clínico.

O en combinación con tadalafilo para reducir el riesgo de falla clínica (un compuesto de muerte, hospitalización por pah, progresión de la enfermedad y respuesta clínica no satisfactoria) y para aumentar la respuesta clínica satisfactoria y la habilidad para ejercitarse.

Contraindicaciones:

Ambrisentan está contraindicado en mujeres embarazadas. Hipersensibilidad al medicamento o cualquiera de sus componentes.

Ambrisentan está contraindicado en fibrosis pulmonar idiopática (IPF) con o sin hipertensión pulmonar secundaria.

Advertencias especiales y precauciones especiales para uso

Insuficiencia hepática

Se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas con antagonistas de los receptores de la endotelina (ERA) (consultar propiedades farmacodinámicas).

Realizar pruebas de funcionamiento hepático de acuerdo a la clínica. Si las aminotransferasas (alanina aminotransferasa, ALT o aspartato aminotransferasa, AST) son mayores a 3 veces el límite superior del nivel normal, no se recomienda el inicio de ambrisentan.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca derecha clínicamente significativa, enfermedad hepática pre-existente, elevaciones previas de aminotransferasas debidas a medicamentos o tomando concurrentemente medicamentos concomitantemente que se sabe aumentan las aminotransferasas pueden estar en un riesgo mayor de desarrollar elevación de aminotransferasas con ambrisentan.

Se debe vigilar las aminotransferasas según lo indique el estado clínico.

Si el paciente desarrolla elevaciones de aminotransferasa clínicamente significativas o si las elevaciones de éstas están acompañadas por signos o síntomas de lesión hepática (por ejemplo, ictericia), la terapia con ambrisentan deberá ser discontinuada.

En pacientes sin síntomas clínicos de lesión hepática o de ictericia debe ser considerado el reinicio de ambrisentan después de la resolución de las anomalías de enzimas hepáticas.



Se sabe que se presentan daño hepático y hepatitis autoinmune en pacientes con PAH y auto-anticuerpos son frecuentemente encontrados en IPAH. Se han reportado casos consistentes con hepatitis autoinmune, incluyendo posible exacerbación de hepatitis autoinmune subyacente, y daño hepático en terapia con ambrisentan, aunque no está clara la contribución de ambrisentan a estos eventos.

Por lo tanto, se debe buscar signos clínicos de daño hepático y debe tenerse precaución en los pacientes cuando se use ambrisentan solo o concomitantemente con otros medicamentos que se conozca estén asociados con daño hepático debido a que se desconocen los efectos aditivos de ambrisentan con esos agentes.

El manejo de la hepatitis autoinmune en pacientes con PAH debe optimizarse antes de la iniciación y durante el tratamiento con ambrisentan. Si los pacientes desarrollan signos o síntomas de hepatitis, o sufran exacerbación de hepatitis autoinmune pre-existente se debe discontinuar ambrisentan.

Otros eras se han asociado con elevaciones de aminotransferasea (AST, ALT), hepatotoxicidad, y casos de insuficiencia hepática.

En pacientes que desarrollen insuficiencia hepática después del inicio de la terapia con ambrisentan, se debe investigar a fondo la causa del daño hepático.

Se debe discontinuar el ambrisentan si las elevaciones de aminotransferasas hepáticas son $>5x$ uln o si las elevaciones se acompañan de bilirrubina $>2x$ uln, o por signos o síntomas de disfunción hepática o se excluyen otras causas.

Cambios hematológicos

Se han observado reducciones en concentraciones de hemoglobina y hematocritos con era incluyendo ambrisentan, y ha habido casos en donde esto ha resultado en anemia, requiriendo transfusión algunas veces.

Se observaron disminuciones de hemoglobina y hematocrito en los estudios clínicos dentro de las primeras semanas de terapia y generalmente se estabilizaron posteriormente.

La disminución promedio en hemoglobina desde la línea basal hasta el final del tratamiento fue de 0.8 g/dl para pacientes que están recibieron ambrisentan en los estudios controlados con placebo de 12 semanas.



Las disminuciones promedio a partir de la basal (variando desde 0.9 a 1.2 g/dl) en las concentraciones de hemoglobina persistieron durante los 4 años de tratamiento con ambrisentan en la extensión a largo plazo de los estudios clínicos piloto fase 3.

Se recomienda que se mida la hemoglobina antes del inicio de ambrisentan, de nuevo al mes y posteriormente de forma periódica. El inicio de la terapia con ambrisentan no se recomienda en pacientes con anemia clínicamente significativa.

En caso de que se observe una disminución clínicamente significativa en hemoglobina durante la terapia y se hayan excluido otras causas, deberá considerarse la discontinuación de ambrisentan.

Retención de líquidos

Se ha observado edema periférico con era, incluyendo ambrisentan.

El edema periférico puede ser también una consecuencia clínica de pah. La mayoría de los casos de edema periférico en estudios clínicos con ambrisentan fueron de leves a moderados en severidad.

Se han recibido reportes post-comercialización de retención de líquidos ocurridos dentro de unas semanas después de comenzar ambrisentan, y en algunos casos, han requerido la intervención de un diurético o de hospitalización por manejo de fluidos o insuficiencia cardíaca descompensada. Si los pacientes tienen sobrecarga de líquidos pre-existente, esto deberá ser manejado de manera clínicamente apropiada antes de comenzar con ambrisentan.

Si durante la terapia con ambrisentan se desarrolla retención de líquidos clínicamente significativa, con o sin aumento de peso asociado, deberán tomarse nuevas evaluaciones para determinar la causa, tales como insuficiencia cardíaca subyacente o ambrisentan, y la posible necesidad para tratamiento específico o discontinuación de terapia con ambrisentan.

Enfermedad pulmonar venooclusiva

Si los pacientes desarrollan edema pulmonar agudo durante el inicio de la terapia con agentes vasodilatadores, como algún antagonista de los receptores endoteliales, se deberá contemplar la posibilidad de que desarrollen enfermedad pulmonar venooclusiva.



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CCDS 15-1
- Información para prescribir versión CCDS 15-1

Nueva dosificación:
General

Ambrisentán es para uso oral y puede ser administrado con o sin alimento. El tratamiento deberá ser iniciado únicamente mediante un médico experto en el tratamiento de la PAH.

Dosis recomendada en adultos

Ambrisentán como agente único

El tratamiento de Ambrisentán debe ser iniciado con una dosis diaria de 5 mg. Considerar incrementar la dosis diaria a 10 mg si la dosis de 5 mg es tolerada.

Ambrisentán utilizado con Tadalafilo

Cuando se utiliza en combinación con Tadalafilo, la dosis de Ambrisentán debe titularse a 10 mg una vez al día.

Uso con ciclosporina A

Cuando se coadministra con ciclosporina A, la dosis de Ambrisentán debe limitarse a 5 mg administrados una vez al día.

Dosis recomendada en adolescentes y pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de Ambrisentán no se han establecido en pacientes menores de 18 años de edad, y, por lo tanto, el uso de Ambrisentán en estos pacientes no es recomendado.

Instrucciones de dosis en poblaciones especiales

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años en adelante.



Deterioro Renal

El metabolismo renal y la excreción de Ambrisentán son mínimas, así que es improbable que se requiera ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal.

Deterioro Hepático

Ambrisentán no ha sido estudiado en sujetos con deterioro hepático severo o con transaminasas hepáticas elevadas clínicamente significativas. Sin embargo, se espera que el deterioro hepático aumente la exposición (C_{max} y AUC) a Ambrisentán, ya que sus principales vías de metabolismo son glucuronidación y, en menor medida, oxidación, con eliminación subsecuente en la bilis. Por lo tanto, no se recomienda Ambrisentán en esta población de pacientes.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos Pivotales

La seguridad de Ambrisentán fue evaluada durante estudios clínicos en más de 480 pacientes con PAH. A continuación, se listan por clase de sistema-órgano y frecuencia las reacciones farmacológicas adversas (ADR) de los datos de los estudios clínicos. Las frecuencias están ajustadas para considerar el placebo y se definen como comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) y no comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Puede ser que las categorías de frecuencia de reacciones adversas asignadas basadas en la experiencia de estudios clínicos no reflejen la frecuencia de los eventos adversos que ocurren durante la práctica clínica normal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Común: Anemia (disminución en hemoglobina y/o hematocrito)

Trastornos del sistema inmune

No común: Hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, erupción)

Trastornos del sistema nervioso

Común: Cefalea

Trastornos cardíacos

Común: Palpitaciones

Trastornos vasculares

Común: Ruborización

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Común: Congestión nasal, sinusitis, nasofaringitis



La incidencia de congestión nasal estuvo relacionada con la dosis durante la terapia con Ambrisentán.

Trastornos gastrointestinales

Común: Dolor abdominal, estreñimiento

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Común: Retención de líquidos, Edema periférico

Experiencia de estudios clínicos a largo plazo

Se evaluó la seguridad a largo plazo (>3 meses) del Ambrisentán en más de 500 pacientes con PAH. Las reacciones adversas al fármaco, de los datos de estudios clínicos controlados sin placebo, se listan en seguida. Las frecuencias se definen como muy común ($\geq 1/10$) y común ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy común: Anemia (disminuciones de la hemoglobina y/o el hematocrito)

Trastornos del sistema inmunológico

Común: Hipersensibilidad (incluyendo hipersensibilidad al fármaco)

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: Mareo y cefalea

Trastornos cardíacos

Muy común: Palpitaciones

Trastornos vasculares

Muy común: Rubefacción (incluyendo bochornos)

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Muy común: Congestión nasal, sinusitis, nasofaringitis y disnea (incluyendo disnea por esfuerzo)

Trastornos gastrointestinales

Muy común: Dolor abdominal (incluyendo superior e inferior) y náusea

Común: Vómito y estreñimiento

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Común: Exantema (exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema papular y exantema prurítico)



Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy común: Fatiga, retención de fluidos (incluyendo sobrecarga de fluido) y edema periférico

Común: Astenia

Trastornos oculares

Común: Trastorno visual (incluyendo visión borrosa)

Experiencia de un estudio clínico con Ambrisentán, en combinación con Tadalafilo

La seguridad del Ambrisentán, en combinación con el Tadalafilo, se evaluó en 302 pacientes con PAH en un estudio clínico, doble ciego y controlado con activo (>3 meses; exposición mediana de 534 días). Las reacciones adversas observadas fueron, en general, consistentes con el perfil de seguridad del Ambrisentán como agente único. Las siguientes reacciones adversas se observaron con más frecuencia en la combinación de Ambrisentán con Tadalafilo, respecto a cualquiera de los fármacos solos:

Trastornos gastrointestinales

Muy común: Vómito

Además, se observó la siguiente reacción adversa:

Trastornos del oído y el laberinto

Común: Acúfenos

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos, las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso posterior a la aprobación de Ambrisentán. Ya que estos eventos han sido reportados voluntariamente desde una población con un tamaño desconocido, no se pueden realizar estimaciones de frecuencia.

Trastornos En Sangre Y Tejido Linfático

Desconocido: Anemia requiriendo transfusión

Trastornos Cardíacos

Desconocido: Insuficiencia cardíaca (asociada con retención de líquidos)

Trastornos Vasculares



Desconocido: Hipotensión

Trastornos Hepatobiliares

Común: Aumento de transaminasas hepáticas

Desconocido: Daño hepático, hepatitis autoinmune

Se han reportado casos de hepatitis autoinmune, incluyendo casos de exacerbación de hepatitis autoinmune, y daño hepático de etiología no clara durante el tratamiento con Ambrisentán.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CCDS 15-1
- Información para prescribir versión CCDS 15-1

Nueva dosificación:

General

Ambrisentán es para uso oral y puede ser administrado con o sin alimento. El tratamiento deberá ser iniciado únicamente mediante un médico experto en el tratamiento de la PAH.

Dosis recomendada en adultos

Ambrisentán como agente único

El tratamiento de Ambrisentán debe ser iniciado con una dosis diaria de 5 mg. Considerar incrementar la dosis diaria a 10 mg si la dosis de 5 mg es tolerada.

Ambrisentán utilizado con Tadalafilo

Cuando se utiliza en combinación con Tadalafilo, la dosis de Ambrisentán debe titularse a 10 mg una vez al día.

Uso con ciclosporina A

Cuando se coadministra con ciclosporina A, la dosis de Ambrisentán debe limitarse a 5 mg administrados una vez al día.

Dosis recomendada en adolescentes y pacientes pediátricos



La seguridad y la eficacia de Ambrisentán no se han establecido en pacientes menores de 18 años de edad, y, por lo tanto, el uso de Ambrisentán en estos pacientes no es recomendado.

Instrucciones de dosis en poblaciones especiales

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años en adelante.

Deterioro Renal

El metabolismo renal y la excreción de Ambrisentán son mínimas, así que es improbable que se requiera ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal.

Deterioro Hepático

Ambrisentán no ha sido estudiado en sujetos con deterioro hepático severo o con transaminasas hepáticas elevadas clínicamente significativas. Sin embargo, se espera que el deterioro hepático aumente la exposición (C_{max} y AUC) a Ambrisentán, ya que sus principales vías de metabolismo son glucuronidación y, en menor medida, oxidación, con eliminación subsecuente en la bilis. Por lo tanto, no se recomienda Ambrisentán en esta población de pacientes.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos Pivotales

La seguridad de Ambrisentán fue evaluada durante estudios clínicos en más de 480 pacientes con PAH. A continuación, se listan por clase de sistema-órgano y frecuencia las reacciones farmacológicas adversas (ADR) de los datos de los estudios clínicos. Las frecuencias están ajustadas para considerar el placebo y se definen como comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) y no comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Puede ser que las categorías de frecuencia de reacciones adversas asignadas basadas en la experiencia de estudios clínicos no reflejen la frecuencia de los eventos adversos que ocurren durante la práctica clínica normal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Común: Anemia (disminución en hemoglobina y/o hematocrito)

Trastornos del sistema inmune

No común: Hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, erupción)

Trastornos del sistema nervioso

Común: Cefalea



Trastornos cardíacos
Común: Palpitaciones

Trastornos vasculares
Común: Ruborización

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales
Común: Congestión nasal, sinusitis, nasofaringitis
La incidencia de congestión nasal estuvo relacionada con la dosis durante la terapia con Ambrisentán.

Trastornos gastrointestinales
Común: Dolor abdominal, estreñimiento

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración
Común: Retención de líquidos, Edema periférico

Experiencia de estudios clínicos a largo plazo

Se evaluó la seguridad a largo plazo (>3 meses) del Ambrisentán en más de 500 pacientes con PAH. Las reacciones adversas al fármaco, de los datos de estudios clínicos controlados sin placebo, se listan en seguida. Las frecuencias se definen como muy común ($\geq 1/10$) y común ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Muy común: Anemia (disminuciones de la hemoglobina y/o el hematocrito)

Trastornos del sistema inmunológico
Común: Hipersensibilidad (incluyendo hipersensibilidad al fármaco)

Trastornos del sistema nervioso
Muy común: Mareo y cefalea

Trastornos cardíacos
Muy común: Palpitaciones

Trastornos vasculares
Muy común: Rubefacción (incluyendo bochornos)

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino



Muy común: Congestión nasal, sinusitis, nasofaringitis y disnea (incluyendo disnea por esfuerzo)

Trastornos gastrointestinales

Muy común: Dolor abdominal (incluyendo superior e inferior) y náusea

Común: Vómito y estreñimiento

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Común: Exantema (exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema papular y exantema prurítico)

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy común: Fatiga, retención de fluidos (incluyendo sobrecarga de fluido) y edema periférico

Común: Astenia

Trastornos oculares

Común: Trastorno visual (incluyendo visión borrosa)

Experiencia de un estudio clínico con Ambrisentán, en combinación con Tadalafilo

La seguridad del Ambrisentán, en combinación con el Tadalafilo, se evaluó en 302 pacientes con PAH en un estudio clínico, doble ciego y controlado con activo (>3 meses; exposición mediana de 534 días). Las reacciones adversas observadas fueron, en general, consistentes con el perfil de seguridad del Ambrisentán como agente único. Las siguientes reacciones adversas se observaron con más frecuencia en la combinación de Ambrisentán con Tadalafilo, respecto a cualquiera de los fármacos solos:

Trastornos gastrointestinales

Muy común: Vómito

Además, se observó la siguiente reacción adversa:

Trastornos del oído y el laberinto

Común: Acúfenos

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos, las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso posterior a

Página 149 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la aprobación de Ambrisentán. Ya que estos eventos han sido reportados voluntariamente desde una población con un tamaño desconocido, no se pueden realizar estimaciones de frecuencia.

Trastornos En Sangre Y Tejido Linfático
Desconocido: Anemia requiriendo transfusión

Trastornos Cardíacos
Desconocido: Insuficiencia cardíaca (asociada con retención de líquidos)

Trastornos Vasculares
Desconocido: Hipotensión

Trastornos Hepatobiliares
Común: Aumento de transaminasas hepáticas
Desconocido: Daño hepático, hepatitis autoinmune

Se han reportado casos de hepatitis autoinmune, incluyendo casos de exacerbación de hepatitis autoinmune, y daño hepático de etiología no clara durante el tratamiento con Ambrisentán.

3.1.9.4 ADVIL® CHILDREN TABLETAS MASTICABLES

Expediente : 20097878
Radicado : 20181168735
Fecha : 22/08/2018
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:
Cada tableta masticable contiene 100mg de microcápsulas de ibuprofeno 120,48mg equivalente a ibuprofeno base

Forma farmacéutica:
Tableta masticable

Indicaciones:
Analgésico, antipirético

Contraindicaciones:
· hipersensibilidad al ibuprofeno o a cualquier otro componente del producto.
· reacciones alérgicas al ibuprofeno, al ácido acetil salicílico o aines, manifestadas por broncoespasmo, rinitis aguda, polipos nasales y edema angioneurótico.
· historia

Página 150 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido-péptica.· insuficiencia hepática severa.· no usar durante el tercer trimestre del embarazo.· contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria. Precauciones y advertencias: detenga su uso y consulte al médico si: el dolor empeora o dura más de 5 días; o si la fiebre empeora o dura más de 3 días.· si se presentan reacciones alérgicas severas que incluyen enrojecimiento de la piel, rash o ampollas. Si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.· en caso de asma, enfermedad cardíaca, insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, hipertensión, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min)· si está consumiendo otros aines.· consulte a su médico antes de utilizarlo si el niño no ha estado tomando líquidos, ha perdido una cantidad de líquidos debido a vómito continuo o diarrea, presenta dolor abdominal y/o malestar gástrico.el uso continuo a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones relacionadas. Úsese con precaución en mayores de 60 años. Manténgase fuera del alcance de los niños. Consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando. En caso de sobredosis accidental, discontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Documento Local de Labeling (LLD), Advil ® Children Tabletas Masticables, Versión 2.0, Julio 30 de 2018

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración:

Encuentre la dosis exacta en el siguiente cuadro. Si es posible, use el peso para dosificar, en caso contrario, use la edad.





1 dosis cada 6 a 8 horas		
Peso (kg)	Edad (Años)	Dosis (Tabletas Masticables)
16-21	4-5	1,5
22-26	6-8	2
27-32	9-10	2.5
33-43	11-12	3
No exceder 4 dosis al día.		

Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar. Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

Vía de administración: Oral

Nuevas contraindicaciones precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroides. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido-péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario). Contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria.

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Consulte a su médico antes de usar si su niño no ha estado tomando líquidos, ha perdido una cantidad de líquidos debido a vómito continuo o diarrea.

Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos, enfermedad renal, desordenes de la coagulación, alteraciones hematológicas, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal, en particular gastritis o úlcera gástrica o duodenal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico



(ASA), anticoagulantes (por ejemplo warfarina), antiagregantes plaquetarios, corticoides orales o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico o algún otro antiagregante plaquetario para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso simultáneo de dos antiinflamatorios tipo AINE, por tanto no se recomienda el consumo de ibuprofeno simultáneamente con medicamentos que contengan diclofenaco, naproxeno, nimesulida, ketoprofeno, meloxicam, celecoxib y similares.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de AINEs. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs tienen mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno. En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos. El riesgo de ulceración y sangrado del tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de dos AINEs por tanto se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como mayor riesgo de daño de la función renal. El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardíaca, o que consuman ciertos medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día). Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando, se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario





durante los dos primeros trimestres del embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento. Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)

Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio.

Efecto potenciado de los anticoagulantes orales, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.

Los AINEs pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, incluidos los IECAS o betabloqueantes. El tratamiento conjunto con Inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.

El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otro antiinflamatorio, tanto esteroideo como no esteroideo, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.

El ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria en uso concomitante, sin embargo no se ha concluido.

El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno.



La administración con ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de las prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción del ibuprofeno con posible disminución de su efecto.

Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides.

Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina, fenitoína y litio con la administración conjunta.

El ibuprofeno puede reducir la eficacia de los diuréticos tiazídicos y la furosemida, debido a una inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas, por lo que se debe tener precaución en la terapia combinada.

El ibuprofeno puede en ocasiones aumentar la toxicidad del metotrexato.

La administración conjunta y hasta 12 días después de ibuprofeno y mifepristona puede disminuir teóricamente la eficacia de la mifepristona.

En pacientes con tratamiento en combinación con Pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, se recomienda monitorización.

La administración conjunta con probenecid o sufinpirazona podría provocar aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno, podría requerir ajuste de dosis.

El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones.

El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio.

La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar la hemorragia.

En manejo conjunto con zidovudina se podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos en reticulocitos, generando anemia grave una semanas después de la administración del AINE. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.



El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos indeseables:

(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)

Los siguientes efectos pueden estar asociados al ibuprofeno y están listados de acuerdo al sistema de órganos correspondiente:

- Trastornos de la sangre y sistema linfático:

Agranulocitosis, anemia. Raro: leucopenia. Muy raro: trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica.

- Trastornos cardíacos:

Falla cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho. Muy raros: insuficiencia cardíaca.

- Trastornos del oído y laberinto:

Vértigo. Frecuentes: Tinnitus. Poco frecuentes: alteraciones auditivas.

- Trastornos oculares:

Poco frecuentes: Alteraciones visuales (visión borrosa, disminución espontánea, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea). Raro: ambliopía tóxica.

- Trastornos gastrointestinales:

Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, flatulencia, gastritis, ulceración en la boca, dolor abdominal alto. Frecuentes: dispepsia, pirosis, diarrea, náusea, vómito. Poco frecuentes: hemorragias (melenas, hematemesis) úlcera gástrica o duodenal. Raro: perforación gastrointestinal.

- Trastornos general y sitio de administración:

Edema, hinchazón y edema periférico. Frecuentes: cansancio.

- Trastornos hepatobiliares:

Trastornos hepáticos, hepatitis. Raros: hepatotoxicidad, ictericia, alteración de la función.

- Trastornos sistema inmunológico:

Las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos.

Reacciones de hipersensibilidad: Frecuentes: exantemas y picores. Poco frecuentes: asma, rinitis, urticaria y reacciones alérgicas. Raras: broncoespasmo en pacientes predispuestos, disnea, angioedema. Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica.

- Infecciones e infestaciones:
Meningitis aséptica, meningitis.
- Resultados de laboratorio:
Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.
- Trastornos del sistema nervioso:
Mareo, accidente cerebrovascular. Frecuentes: cefalea. Muy raros: meningitis aséptica.
- Trastornos psiquiátrico:
Nerviosismo. Poco frecuentes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud. Raros: reacciones de tipo psicótico y depresión.
- Trastornos renal y urinario:
Raros: Toxicidad renal, al igual que con otros AINEs, tras el tratamiento prolongado con ibuprofeno se ha observado en algunos casos: nefritis aguda intersticial, con hematuria, proteinuria y ocasionalmente, síndrome nefrótico, falla renal aguda, azoemia, hematuria, necrosis papilar renal.
- Respiratorio, tórax y mediastino:
Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:
Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria. Muy raros: eritema cutáneo.
- Trastornos vascular:
Raro: edema. Muy raro: Hipertensión.
- Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:
Raro: rigidez de cuello.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración:

Encuentre la dosis exacta en el siguiente cuadro. Si es posible, use el peso para dosificar, en caso contrario, use la edad.



1 dosis cada 6 a 8 horas		
Peso (kg)	Edad (Años)	Dosis (Tabletas Masticables)
16-21	4-5	1,5
22-26	6-8	2
27-32	9-10	2.5
33-43	11-12	3
No exceder 4 dosis al día.		

Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar. Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

Vía de administración: Oral

No exceder de tres tomas al día a menos que sea prescrito por el médico.

Nuevas contraindicaciones precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroides. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido-péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario). Contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilketonuria.

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Consulte a su médico antes de usar si su niño no ha estado tomando líquidos, ha perdido una cantidad de líquidos debido a vómito continuo o diarrea.

Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos, enfermedad renal, desordenes de la coagulación, alteraciones hematológicas, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal, en particular gastritis o úlcera gástrica

Página 158 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





o duodenal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA), anticoagulantes (por ejemplo warfarina), antiagregantes plaquetarios, corticoides orales o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico o algún otro antiagregante plaquetario para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso simultáneo de dos antiinflamatorios tipo AINE, por tanto no se recomienda el consumo de ibuprofeno simultáneamente con medicamentos que contengan diclofenaco, naproxeno, nimesulida, ketoprofeno, meloxicam, celecoxib y similares.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de AINEs. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs tienen mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno. En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos. El riesgo de ulceración y sangrado del tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de dos AINEs por tanto se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como mayor riesgo de daño de la función renal. El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardíaca, o que consuman ciertos medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Los pacientes que consuman

Página 159 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día). Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando, se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres del embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento. Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Nuevas interacciones:

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:
(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)**

Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio.

Efecto potenciado de los anticoagulantes orales, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.

Los AINEs pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, incluidos los IECAS o betabloqueantes. El tratamiento conjunto con Inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.

El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otro antiinflamatorio, tanto esteroideo como no esteroideo, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.





El ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria en uso concomitante, sin embargo no se ha concluido.

El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno.

La administración con ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de las prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción del ibuprofeno con posible disminución de su efecto.

Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides.

Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina, fenitoína y litio con la administración conjunta.

El ibuprofeno puede reducir la eficacia de los diuréticos tiazídicos y la furosemida, debido a una inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas, por lo que se debe tener precaución en la terapia combinada.

El ibuprofeno puede en ocasiones aumentar la toxicidad del metotrexato.

La administración conjunta y hasta 12 días después de ibuprofeno y mifepristona puede disminuir teóricamente la eficacia de la mifepristona.

En pacientes con tratamiento en combinación con Pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, se recomienda monitorización.

La administración conjunta con probenecid o sufinpirazona podría provocar aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno, podría requerir ajuste de dosis.

El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones.

El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio.



La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar la hemorragia.

En manejo conjunto con zidovudina se podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos en reticulocitos, generando anemia grave una semana después de la administración del AINE. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.

El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos indeseables:

(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)

Los siguientes efectos pueden estar asociados al ibuprofeno y están listados de acuerdo al sistema de órganos correspondiente:

- **Trastornos de la sangre y sistema linfático:**

Agranulocitosis, anemia. Raro: leucopenia. Muy raro: trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica.

- **Trastornos cardíacos:**

Falla cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho. Muy raros: insuficiencia cardíaca.

- **Trastornos del oído y laberinto:**

Vértigo. Frecuentes: Tinnitus. Poco frecuentes: alteraciones auditivas.

- **Trastornos oculares:**

Poco frecuentes: Alteraciones visuales (visión borrosa, disminución espontánea, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea). Raro: ambliopía tóxica.

- **Trastornos gastrointestinales:**

Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, flatulencia, gastritis, ulceración en la boca, dolor abdominal alto. Frecuentes: dispepsia, pirosis, diarrea, náusea, vómito. Poco frecuentes: hemorragias (melenas, hematemesis) úlcera gástrica o duodenal. Raro: perforación gastrointestinal.

- **Trastornos general y sitio de administración:**

Edema, hinchazón y edema periférico. Frecuentes: cansancio.

- **Trastornos hepato biliares:**

Trastornos hepáticos, hepatitis. Raros: hepatotoxicidad, ictericia, alteración de la función.

- **Trastornos sistema inmunológico:**

Las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos.

Reacciones de hipersensibilidad: Frecuentes: exantemas y picores. Poco frecuentes: asma, rinitis, urticaria y reacciones alérgicas. Raras: broncoespasmo en pacientes predispuestos, disnea, angioedema. Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica.

- Infecciones e infestaciones:

Meningitis aséptica, meningitis.

- Resultados de laboratorio:

Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.

- Trastornos del sistema nervioso:

Mareo, accidente cerebrovascular. Frecuentes: cefalea. Muy raros: meningitis aséptica.

- Trastornos psiquiátrico:

Nerviosismo. Poco frecuentes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud. Raros: reacciones de tipo psicótico y depresión.

- Trastornos renal y urinario:

Raros: Toxicidad renal, al igual que con otros AINEs, tras el tratamiento prolongado con ibuprofeno se ha observado en algunos casos: nefritis aguda intersticial, con hematuria, proteinuria y ocasionalmente, síndrome nefrótico, falla renal aguda, azoemia, hematuria, necrosis papilar renal.

- Respiratorio, tórax y mediastino:

Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.

- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria. Muy raros: eritema cutáneo.

- Trastornos vasculares:

Raro: edema. Muy raro: Hipertensión.

- Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:

Raro: rigidez de cuello.



3.1.9.5 OMNIC OCAS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 19995226
Radicado : 20181171211
Fecha : 24/08/2018
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene 0.4mg de Tamsulosina Clorhidrato

Forma farmacéutica:

Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto, historia de hipotensión ortostática insuficiencia hepática grave. Nuevas precauciones:

Como ocurre con otros bloqueadores α_1 puede presentarse hipotensión (baja de presión sanguínea) en algunos casos aislados durante el tratamiento con omnic® ocas, pudiendo llevar en casos muy raros a síncope.

Al presentarse los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareos, debilidad), debe recostarse hasta que los síntomas desaparezcan.

Omnice® ocas debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance menor a 10 ml/min) debido a que no se dispone de experiencia clínica al respecto.

En algunos pacientes que reciben tratamiento con tamsulosina o que han recibido este tratamiento anteriormente, se ha observado durante cirugías de cataratas y glaucoma el síndrome del iris flácido intraoperatorio (sifi, una variante del síndrome de pupila pequeña), que se considera una consecuencia de la acción de bloqueo del α_1 . Los oftalmólogos deben estar atentos a la posible manifestación del sifi durante las cirugías de cataratas y glaucoma.

No se recomienda iniciar el tratamiento con tamsulosina si piensa operarse de cataratas o glaucoma, debe suspender el tratamiento con omnic® ocas para evitar el sifi durante la operación.



El tiempo de suspensión como benéfico previo, aún no se ha establecido. En pacientes que se encuentren tomando tamsulosina, previamente a la cirugía, debe tomar todas las medidas necesarias para poder manejar eventualmente el sifi.

A pesar de que no se ha estudiado el efecto de omnic® ocas sobre la habilidad en el manejo de máquinas, se debe advertir a los pacientes sobre el hecho de que pueden presentarse mareos.

El clorhidrato de tamsulosina 0,4 mg debe utilizarse con precaución cuando se combina con potentes inhibidores de la cyp3a4, como el ketoconazol (ver interacciones). No debe emplearse el clorhidrato de tamsulosina 0,4 mg en combinación con potentes inhibidores de la cyp3a4 en pacientes que se sabe tienen una actividad metabólica deficiente de la cyp2d6.

Se han notificado casos de reacción alérgica a la tamsulosina en pacientes con antecedentes de alergia a las sulfonamidas. Si un paciente informa que anteriormente tuvo alergia a las sulfonamidas, se debe tener precaución al administrar clorhidrato de tamsulosina.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión v4

Nueva dosificación:

Vía oral.

Un comprimido al día.

Omnice Ocas 0,4 mg puede tomarse con independencia de las comidas.

El comprimido debe tragarse entero sin triturarse ni masticarse, ya que estas acciones interferirían en la liberación prolongada del principio activo.

No se justifica ajustar la dosis en la disfunción renal.

No se justifica ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.





Población pediátrica

No hay ninguna indicación adecuada para el uso de Omnic Ocas 0,4 mg en niños.

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de la tamsulosina en niños <18 años. Los datos disponibles en la actualidad se describen en la sección

Propiedades farmacodinámicas

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al clorhidrato de tamsulosina (incluido angioedema medicamentoso) o a cualquiera de los excipientes.

Una historia de hipotensión ortostática.

Insuficiencia hepática grave.

Advertencias y precauciones

Al igual que con otros antagonistas del adrenorreceptor α_1 , en casos particulares el tratamiento con Omnic Ocas 0,4 mg puede dar lugar a una disminución de la presión arterial, que rara vez puede ocasionar un síncope. Ante los primeros signos de hipotensión ortostática (mareos, debilidad), el paciente debe sentarse o acostarse hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Antes de que comience el tratamiento con Omnic Ocas 0,4 mg, el paciente debe ser examinado para excluir la presencia de otras afecciones que puedan causar los mismos síntomas que la hiperplasia prostática benigna. Debe realizarse un tacto rectal y, en caso de necesidad, una determinación del antígeno prostático específico (APE) antes del tratamiento y posteriormente en intervalos periódicos.

El tratamiento de pacientes con disfunción renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min) debe abordarse con precaución, ya que no se ha estudiado esta población de pacientes.

En algunos pacientes que reciben o han recibido tratamiento con clorhidrato de tamsulosina se ha observado el síndrome del iris flácido intraoperatorio (SIFI, una variante del síndrome de pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas y de glaucoma. El SIFI puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares intra y posoperatorias. Aunque anecdóticamente se considera útil interrumpir el tratamiento con el clorhidrato de tamsulosina entre 1 y 2 semanas antes de la cirugía de cataratas, no se ha establecido el beneficio de tal interrupción."



También se han notificado casos de SIFI en pacientes que habían suspendido su tratamiento con tamsulosina durante períodos más prolongados previos a la operación.

No se recomienda iniciar el tratamiento con clorhidrato de tamsulosina en pacientes que tengan programada una cirugía de cataratas o de glaucoma.

Durante la evaluación preoperatoria, los equipos de cirujanos y oftalmólogos deben considerar si los pacientes que tengan programada una cirugía de cataratas o de glaucoma reciben o han recibido tratamiento con clorhidrato de tamsulosina, para tomar las medidas adecuadas de manejo del SIFI durante la intervención.

No debe coadministrarse el clorhidrato de tamsulosina junto con inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que tengan un fenotipo metabolizador lento de CYP2D6.

El clorhidrato de tamsulosina se debe administrar con cuidado al combinarlo con inhibidores fuertes y moderados de CYP3A4.

Es posible que se observen restos del comprimido en las heces.

Se han notificado casos de reacciones alérgicas a la tamsulosina en pacientes que tenían antecedentes de alergias a las sulfamidas. Si un paciente informa que ha tenido alergias a las sulfas, se justifica proceder con cuidado al administrar clorhidrato de tamsulosina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Omnice Ocas no está indicado para su uso en mujeres.

En los estudios clínicos a corto y a largo plazo con tamsulosina se han observado trastornos de la eyaculación. En la fase posterior a la autorización se han notificado casos de trastornos eyaculatorios, eyaculación retrógrada e incapacidad para eyacular.

Efectos sobre la capacidad para manejar vehículos y máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para manejar vehículos y máquinas. Sin embargo, los pacientes deben estar al tanto de que podrían sufrir mareos.

Nuevas reacciones adversas:

Los medicamentos pueden producir algunos efectos no deseados además de los que se pretende obtener. Algunos de estos pueden requerir atención médica. Consulte



inmediatamente al médico si presenta alguno de los síntomas siguientes:

Categoría de órgano, aparato o sistema de MedDRA	Frecuentes ($>1/100$, $<1/10$)	Infrecuentes ($>1/1,000$, $<1/100$)	Raros ($>1/10,000$, $<1/1,000$)	Muy raros ($<1/10,000$)	De frecuencia desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema nervioso	Mareos (1.3%).	Cefalea.	Síncope.		
Trastornos oculares					Visión humosa*

Categoría de órgano, aparato o sistema de MedDRA	Frecuentes ($>1/100$, $<1/10$)	Infrecuentes ($>1/1,000$, $<1/100$)	Raros ($>1/10,000$, $<1/1,000$)	Muy raros ($<1/10,000$)	De frecuencia desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash, Prurito, Urticaria.	Angioedema.	Síndrome de Stevens Johnson.	Eritema multiforme*, Dermatitis exfoliativa*.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Trastornos eyaculatorios, entre estos eyaculación retrógrada e incapacidad para eyacular.			Priapismo.	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Astenia.			

*observado después de la comercialización

En el período de farmacovigilancia posterior a la comercialización, durante la cirugía de cataratas y de glaucoma ha surgido una situación de pupila pequeña (llamada síndrome del iris flácido intraoperatorio, SIFI) en asociación al tratamiento con tamsulosina.

Experiencia posterior a la comercialización: Además de los eventos adversos mencionados anteriormente, se han notificado casos de fibrilación auricular, arritmia, taquicardia y disnea en asociación al uso de la tamsulosina. Ya que estos eventos se han notificado espontáneamente a partir de la experiencia posterior a la comercialización en todo el mundo, no se puede determinar de forma confiable la frecuencia de los mismos ni el papel de la tamsulosina en su causalidad.

Si usted nota cualquier otro efecto molesto no mencionado consulte a su médico.”

Nuevas interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado únicamente en adultos.

No se observaron interacciones durante la administración concomitante del clorhidrato de tamsulosina con atenolol, enalapril, nifedipina o teofilina.

La administración concomitante de la cimetidina causa un aumento en los niveles plasmáticos de tamsulosina, mientras que la furosemida los disminuye, dado que los niveles permanecen dentro del intervalo de normalidad, no es necesario ajustar la posología.



In vitro, la fracción libre de la tamsulosina en plasma humano no se ve modificada por el diazepam, propranolol, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenaco, glibenclamida, simvastatina ni warfarina. La tamsulosina tampoco cambia las fracciones libres del diazepam, propranolol, triclormetiazida y clormadinona. Sin embargo, el diclofenaco y la warfarina podrían aumentar la velocidad de eliminación de la tamsulosina.

La administración concomitante del clorhidrato de tamsulosina con inhibidores potentes de CYP3A4 o de CYP2D6 aumenta la exposición al clorhidrato de tamsulosina. La administración concomitante con el ketoconazol (conocido inhibidor potente de CYP3A4) aumentó el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ del clorhidrato de tamsulosina 2,8 y 2,2 veces, respectivamente. No debe coadministrarse el clorhidrato de tamsulosina junto con inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que tengan un fenotipo metabolizador lento de CYP2D6.

El clorhidrato de tamsulosina se debe administrar con cuidado al combinarlo con inhibidores fuertes y moderados de CYP3A4.

La administración concomitante del clorhidrato de tamsulosina con la paroxetina (inhibidor potente de CYP2D6) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la tamsulosina 1,3 y ,6 veces, respectivamente, sin embargo, no se considera que estos aumentos sean de interés clínico.

La administración concomitante con otros antagonistas del adrenoceptor α_1 podría dar lugar a efectos hipotensivos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión v4**

Nueva dosificación:

Vía oral.

Un comprimido al día.

Omnice Ocas 0,4 mg puede tomarse con independencia de las comidas.



El comprimido debe tragarse entero sin triturarse ni masticarse, ya que estas acciones interferirían en la liberación prolongada del principio activo.

No se justifica ajustar la dosis en la disfunción renal.

No se justifica ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Población pediátrica

No hay ninguna indicación adecuada para el uso de Omnic Ocas 0,4 mg en niños.

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de la tamsulosina en niños <18 años. Los datos disponibles en la actualidad se describen en la sección Propiedades farmacodinámicas

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al clorhidrato de tamsulosina (incluido angioedema medicamentoso) o a cualquiera de los excipientes.

Una historia de hipotensión ortostática.

Insuficiencia hepática grave.

Advertencias y precauciones

Al igual que con otros antagonistas del adrenorreceptor α_1 , en casos particulares el tratamiento con Omnic Ocas 0,4 mg puede dar lugar a una disminución de la presión arterial, que rara vez puede ocasionar un síncope. Ante los primeros signos de hipotensión ortostática (mareos, debilidad), el paciente debe sentarse o acostarse hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Antes de que comience el tratamiento con Omnic Ocas 0,4 mg, el paciente debe ser examinado para excluir la presencia de otras afecciones que puedan causar los mismos síntomas que la hiperplasia prostática benigna. Debe realizarse un tacto rectal y, en caso de necesidad, una determinación del antígeno prostático específico (APE) antes del tratamiento y posteriormente en intervalos periódicos.

El tratamiento de pacientes con disfunción renal grave (aclaramiento de

Página 170 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





creatinina <10 ml/min) debe abordarse con precaución, ya que no se ha estudiado esta población de pacientes.

En algunos pacientes que reciben o han recibido tratamiento con clorhidrato de tamsulosina se ha observado el síndrome del iris flácido intraoperatorio (SIFI, una variante del síndrome de pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas y de glaucoma. El SIFI puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares intra y posoperatorias. Aunque anecdóticamente se considera útil interrumpir el tratamiento con el clorhidrato de tamsulosina entre 1 y 2 semanas antes de la cirugía de cataratas, no se ha establecido el beneficio de tal interrupción.”

También se han notificado casos de SIFI en pacientes que habían suspendido su tratamiento con tamsulosina durante períodos más prolongados previos a la operación.

No se recomienda iniciar el tratamiento con clorhidrato de tamsulosina en pacientes que tengan programada una cirugía de cataratas o de glaucoma.

Durante la evaluación preoperatoria, los equipos de cirujanos y oftalmólogos deben considerar si los pacientes que tengan programada una cirugía de cataratas o de glaucoma reciben o han recibido tratamiento con clorhidrato de tamsulosina, para tomar las medidas adecuadas de manejo del SIFI durante la intervención.

No debe coadministrarse el clorhidrato de tamsulosina junto con inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que tengan un fenotipo metabolizador lento de CYP2D6.

El clorhidrato de tamsulosina se debe administrar con cuidado al combinarlo con inhibidores fuertes y moderados de CYP3A4.

Es posible que se observen restos del comprimido en las heces.

Se han notificado casos de reacciones alérgicas a la tamsulosina en pacientes que tenían antecedentes de alergias a las sulfamidas. Si un paciente informa que ha tenido alergias a las sulfas, se justifica proceder con cuidado al administrar clorhidrato de tamsulosina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Omic Ocas no está indicado para su uso en mujeres.

En los estudios clínicos a corto y a largo plazo con tamsulosina se han

Página 171 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



observado trastornos de la eyaculación. En la fase posterior a la autorización se han notificado casos de trastornos eyaculatorios, eyaculación retrógrada e incapacidad para eyacular.

Efectos sobre la capacidad para manejar vehículos y máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para manejar vehículos y máquinas. Sin embargo, los pacientes deben estar al tanto de que podrían sufrir mareos.

Nuevas reacciones adversas:

Los medicamentos pueden producir algunos efectos no deseados además de los que se pretende obtener. Algunos de estos pueden requerir atención médica. Consulte inmediatamente al médico si presenta alguno de los síntomas siguientes:

Categoría de órgano, aparato o sistema de MedDRA	Frecuentes (>1/100, <1/10)	Infrecuentes (>1/1,000, <1/100)	Raros (>1/10,000, <1/1,000)	Muy raros (<1/10,000)	De frecuencia desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema nervioso	Mareos (1.3%).	Cefalea.	Síncope.		
Trastornos oculares					Visión humosa*

Categoría de órgano, aparato o sistema de MedDRA	Frecuentes (>1/100, <1/10)	Infrecuentes (>1/1,000, <1/100)	Raros (>1/10,000, <1/1,000)	Muy raros (<1/10,000)	De frecuencia desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash, Prurito, Urticaria.	Angioedema.	Síndrome de Stevens Johnson.	Eritema multiforme*, Dermatitis exfoliativa*.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Trastornos eyaculatorios, entre estos eyaculación retrógrada e incapacidad para eyacular.			Priapismo.	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Astenia.			

*observado después de la comercialización

En el período de farmacovigilancia posterior a la comercialización, durante la cirugía de cataratas y de glaucoma ha surgido una situación de pupila pequeña (llamada síndrome del iris flácido intraoperatorio, SIFI) en asociación al tratamiento con tamsulosina.

Experiencia posterior a la comercialización: Además de los eventos adversos mencionados anteriormente, se han notificado casos de fibrilación auricular, arritmia, taquicardia y disnea en asociación al uso de la tamsulosina. Ya que estos eventos se han notificado espontáneamente a partir de la experiencia posterior a la comercialización en todo el mundo, no se puede determinar de



forma confiable la frecuencia de los mismos ni el papel de la tamsulosina en su causalidad.

Si usted nota cualquier otro efecto molesto no mencionado consulte a su médico.”

Nuevas interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado únicamente en adultos.

No se observaron interacciones durante la administración concomitante del clorhidrato de tamsulosina con atenolol, enalapril, nifedipina o teofilina.

La administración concomitante de la cimetidina causa un aumento en los niveles plasmáticos de tamsulosina, mientras que la furosemida los disminuye, dado que los niveles permanecen dentro del intervalo de normalidad, no es necesario ajustar la posología.

In vitro, la fracción libre de la tamsulosina en plasma humano no se ve modificada por el diazepam, propranolol, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenaco, glibenclamida, simvastatina ni warfarina. La tamsulosina tampoco cambia las fracciones libres del diazepam, propanolol, triclormetiazida y clormadinona. Sin embargo, el diclofenaco y la warfarina podrían aumentar la velocidad de eliminación de la tamsulosina.

La administración concomitante del clorhidrato de tamsulosina con inhibidores potentes de CYP3A4 o de CYP2D6 aumenta la exposición al clorhidrato de tamsulosina. La administración concomitante con el ketoconazol (conocido inhibidor potente de CYP3A4) aumentó el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ del clorhidrato de tamsulosina 2,8 y 2,2 veces, respectivamente. No debe coadministrarse el clorhidrato de tamsulosina junto con inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que tengan un fenotipo metabolizador lento de CYP2D6.

El clorhidrato de tamsulosina se debe administrar con cuidado al combinarlo con inhibidores fuertes y moderados de CYP3A4.

La administración concomitante del clorhidrato de tamsulosina con la paroxetina (inhibidor potente de CYP2D6) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la tamsulosina 1,3 y ,6 veces, respectivamente, sin embargo, no se considera que estos aumentos sean de interés clínico.

La administración concomitante con otros antagonistas del adrenorreceptor α_1 podría dar lugar a efectos hipotensivos.



3.1.9.6 ZINACEF 750 mg INYECTABLE

Expediente : 41416
Radicado : 20181177634
Fecha : 03/09/2018
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada frasco vial contiene 750mg de Cefuroxima Sódica equivalente a Cefuroxima Base

Forma farmacéutica:

Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

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 zinacef® variará 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, cardíacas, pulmonares, esofágicas y vasculares, en las cuales existe un mayor riesgo de contraer alguna infección. la formulación zinacef® será eficaz si se emplea sola, pero puede utilizarse en combinación con algún antibiótico aminoglucósido, 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 zinnat®(cefuroxima

Página 174 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





acetoxietil), zinacef® es eficaz en el tratamiento de la neumonía y las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica.

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 zinacef® 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 zinacef® en inyección; sin embargo, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo. Así como con otros antibióticos, el uso de zinacef® puede ocasionar la proliferación de candida. 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. 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.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.





- Inserto Versión GDS32/IP108
- Información para prescribir Versión GDS32/IP108

Nueva dosificación:

La formulación ZINACEF en Inyección solo debe administrarse vía intravenosa (i.v.) y/o intramuscular (I.M.).

La formulación Zinacef Monovial sólo debe administrarse mediante infusión intravenosa.

ZINACEF también está disponible como el ester axetil (ZINNAT) para administración oral. Esto permite el uso de terapia secuencial con el mismo antibiótico, cuando este indicado un cambio de la forma parenteral a oral.

No más de 750 mg deben ser inyectados intramuscularmente en un sitio.

Recomendaciones generales de dosificación

- **Adultos**

Muchas infecciones exhiben una respuesta a la administración de 750mg, tres veces al día, mediante inyección intramuscular o intravenosa. En el tratamiento de infecciones más severas, se debe aumentar la dosificación a 1.5g, administrados tres veces al día, vía intravenosa. Si es necesario, se puede aumentar la frecuencia de administración a intervalos de 6 horas, proporcionando dosis diarias totales de 3 a 6g. Cuando se indique clínicamente, algunas infecciones exhiben una respuesta a la administración de 750mg ó 1.5g, dos veces al día (vía intravenosa o intramuscular), seguida por una terapia oral con ZINNAT.

- **Lactantes y Niños**

30 a 100 mg/kg/día administrados en 3 ó 4 dosis divididas. En el tratamiento de la mayoría de las infecciones, es adecuado administrar una dosis de 60mg/kg/día.

- **Recién nacidos**

30 a 100 mg/kg/día administrados en 2 ó 3 dosis divididas.

Gonorrrea

- **Adultos**

1.5g administrados en una sola dosis (como 2 inyecciones, de 750 mg cada una, administradas vía intramuscular en distintos sitios, p.ej., en cada nalga).

Meningitis

Zinacef es un medicamento adecuado para utilizarse como terapia única de la meningitis de origen bacteriano ocasionada por cepas sensibles.

- **Adultos:** - 3g administrados vía intravenosa cada 8 horas.



- Lactantes y Niños: - 150 a 250 mg/kg/día, administrados vía intravenosa en 3 ó 4 dosis divididas.
- Recién Nacidos: - la dosis debe consistir en 100 mg/kg/día administrados vía intravenosa.

Profilaxis

En intervenciones quirúrgicas abdominales, pélvicas y ortopédicas, la dosis usual consiste en 1.5g administrados vía intravenosa con inducción de anestesia. Esta dosis puede ser complementada con dos dosis intramusculares de 750mg, administradas 8 y 16 horas después.

En intervenciones quirúrgicas cardíacas, pulmonares, esofágicas y vasculares, la dosis usual consiste en 1.5g administrados vía intravenosa con inducción de anestesia, seguida por una dosis intramuscular de 750mg, administrados tres veces al día, por un periodo adicional de 24 a 48 horas.

En los casos de artroplastia total, se pueden mezclar en seco 1.5g de formulación ZINACEF en polvo con cada empaque de polímero de metacrilato de metilo, antes de agregar el líquido monomérico.

Terapia secuencial

- Adultos

La duración de la terapia, tanto parenteral como oral, se determina a partir de la severidad de la infección y el estado clínico del paciente.

Neumonía

1.5g de ZINACEF, administrados tres o dos veces al día (vía intravenosa o intramuscular), durante 48 a 72 horas, seguidos por una terapia oral con 500mg de ZINNAT (cefuroxima axetil), administrados dos veces al día durante 7 a 10 días.

Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica

750mg de ZINACEF, administrados tres o dos veces al día (vía intravenosa o intramuscular), durante 48 a 72 horas, seguidos por una terapia oral con 500mg de Zinnat (cefuroxima axetil), administrados dos veces al día durante 5 a 10 días.

Insuficiencia renal

La cefuroxima es excretada a través de los riñones. Por tanto, como ocurre cuando se administra cualquier antibiótico de este tipo, se recomienda reducir la dosis de Zinacef en los pacientes que exhiben insuficiencia de la función renal de grado muy manifiesto, con el fin de compensar su lenta excreción.



No es necesario reducir la dosis estándar (750mg a- 1.5g administrados tres veces al día) mientras los niveles de depuración de creatinina no descendan a 20ml/min o menos.

En aquellos adultos que exhiben un grado muy manifiesto de insuficiencia (depuración de creatinina de 10 a- 20ml/min), se recomienda administrar 750mg dos veces al día, asimismo, en aquellos que padecen insuficiencia severa (depuración de creatinina <10 ml/min), es adecuado administrar 750mg una vez al día.

En aquellos pacientes que reciben hemodiálisis, se debe administrar una dosis adicional, intravenosa o intramuscular, de 750mg al final de cada diálisis. Además de su uso parenteral, la formulación Zinacef puede incorporarse al líquido para diálisis peritoneal (generalmente 250mg por cada 2 litros de líquido para diálisis).

En pacientes con insuficiencia renal que reciben hemodiálisis arteriovenosa continua, o hemofiltración de alto flujo en unidades de terapia intensiva, es adecuado administrar 750mg dos veces al día. En aquellos que reciben hemofiltración de bajo flujo, se debe administrar la dosis recomendada en caso de insuficiencia renal.

Nuevas 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 Zinacef 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

Página 178 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





un lapso de 18 a 36 horas después de la administración de la formulación Zinacef en inyección; sin embargo, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Así como con otros antibióticos, el uso de Zinacef puede ocasionar la proliferación de Candida. 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 Zinacef. Zinacef 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.

Consultar la información pertinente para prescribir ZINNAT antes de iniciar una terapia secuencial.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto Versión GDS32/IPI08**
- **Información para prescribir Versión GDS32/IPI08**

Nueva dosificación:

La formulación ZINACEF en Inyección solo debe administrarse vía intravenosa (i.v.) y/o intramuscular (I.M.).



La formulación Zinacef Monovial sólo debe administrarse mediante infusión intravenosa.

ZINACEF también está disponible como el ester axetil (ZINNAT) para administración oral. Esto permite el uso de terapia secuencial con el mismo antibiótico, cuando este indicado un cambio de la forma parenteral a oral. No más de 750 mg deben ser inyectados intramuscularmente en un sitio.

Recomendaciones generales de dosificación

- **Adultos**

Muchas infecciones exhiben una respuesta a la administración de 750mg, tres veces al día, mediante inyección intramuscular o intravenosa. En el tratamiento de infecciones más severas, se debe aumentar la dosificación a 1.5g, administrados tres veces al día, vía intravenosa. Si es necesario, se puede aumentar la frecuencia de administración a intervalos de 6 horas, proporcionando dosis diarias totales de 3 a 6g. Cuando se indique clínicamente, algunas infecciones exhiben una respuesta a la administración de 750mg ó 1.5g, dos veces al día (vía intravenosa o intramuscular), seguida por una terapia oral con ZINNAT.

- **Lactantes y Niños**

30 a 100 mg/kg/día administrados en 3 ó 4 dosis divididas. En el tratamiento de la mayoría de las infecciones, es adecuado administrar una dosis de 60mg/kg/día.

- **Recién nacidos**

30 a 100 mg/kg/día administrados en 2 ó 3 dosis divididas.

Gonorrrea

- **Adultos**

1.5g administrados en una sola dosis (como 2 inyecciones, de 750 mg cada una, administradas vía intramuscular en distintos sitios, p.ej., en cada nalga).

Meningitis

Zinacef es un medicamento adecuado para utilizarse como terapia única de la meningitis de origen bacteriano ocasionada por cepas sensibles.

- **Adultos:** - 3g administrados vía intravenosa cada 8 horas.

- **Lactantes y Niños:** - 150 a 250 mg/kg/día, administrados vía intravenosa en 3 ó 4 dosis divididas.



- **Recién Nacidos:** - la dosis debe consistir en 100 mg/kg/día administrados vía intravenosa.

Profilaxis

En intervenciones quirúrgicas abdominales, pélvicas y ortopédicas, la dosis usual consiste en 1.5g administrados vía intravenosa con inducción de anestesia. Esta dosis puede ser complementada con dos dosis intramusculares de 750mg, administradas 8 y 16 horas después.

En intervenciones quirúrgicas cardíacas, pulmonares, esofágicas y vasculares, la dosis usual consiste en 1.5g administrados vía intravenosa con inducción de anestesia, seguida por una dosis intramuscular de 750mg, administrados tres veces al día, por un periodo adicional de 24 a 48 horas.

En los casos de artroplastia total, se pueden mezclar en seco 1.5g de formulación ZINACEF en polvo con cada empaque de polímero de metacrilato de metilo, antes de agregar el líquido monomérico.

Terapia secuencial

- **Adultos**

La duración de la terapia, tanto parenteral como oral, se determina a partir de la severidad de la infección y el estado clínico del paciente.

Neumonía

1.5g de ZINACEF, administrados tres o dos veces al día (vía intravenosa o intramuscular), durante 48 a 72 horas, seguidos por una terapia oral con 500mg de ZINNAT (cefuroxima axetil), administrados dos veces al día durante 7 a 10 días.

Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica

750mg de ZINACEF, administrados tres o dos veces al día (vía intravenosa o intramuscular), durante 48 a 72 horas, seguidos por una terapia oral con 500mg de Zinnat (cefuroxima axetil), administrados dos veces al día durante 5 a 10 días.

Insuficiencia renal

La cefuroxima es excretada a través de los riñones. Por tanto, como ocurre cuando se administra cualquier antibiótico de este tipo, se recomienda reducir la dosis de Zinacef en los pacientes que exhiben insuficiencia de la función renal de grado muy manifiesto, con el fin de compensar su lenta excreción.



No es necesario reducir la dosis estándar (750mg a- 1.5g administrados tres veces al día) mientras los niveles de depuración de creatinina no desciendan a 20ml/min o menos.

En aquellos adultos que exhiben un grado muy manifiesto de insuficiencia (depuración de creatinina de 10 a- 20ml/min), se recomienda administrar 750mg dos veces al día, asimismo, en aquellos que padecen insuficiencia severa (depuración de creatinina <10 ml/min), es adecuado administrar 750mg una vez al día.

En aquellos pacientes que reciben hemodiálisis, se debe administrar una dosis adicional, intravenosa o intramuscular, de 750mg al final de cada diálisis. Además de su uso parenteral, la formulación Zinacef puede incorporarse al líquido para diálisis peritoneal (generalmente 250mg por cada 2 litros de líquido para diálisis).

En pacientes con insuficiencia renal que reciben hemodiálisis arteriovenosa continua, o hemofiltración de alto flujo en unidades de terapia intensiva, es adecuado administrar 750mg dos veces al día. En aquellos que reciben hemofiltración de bajo flujo, se debe administrar la dosis recomendada en caso de insuficiencia renal.

Nuevas 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 Zinacef 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 Zinacef en inyección; sin embargo, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Así como con otros antibióticos, el uso de Zinacef puede ocasionar la proliferación de *Candida*. 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 Zinacef. Zinacef 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.

Consultar la información pertinente para prescribir ZINNAT antes de iniciar una terapia secuencial.





3.1.9.7 AVAXIM 80 PEDIATRICO

Expediente : 19939796
Radicado : 2016149628 / 2017126096 / 20181132124
Fecha : 21/10/2016
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición: Virus inactivado de la hepatitis A, cepa GBM cultivada en células diploides humanas MRC-5

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Indicada para la inmunización activa frente a la infección causada por el virus de la hepatitis A en niños de edades comprendidas entre los 12 meses y los 15 años incluso, que presentan un riesgo de contaminación o de transmisión de la infección o de la enfermedad potencialmente mortal si ya están infectados.

Contraindicaciones:

No se recomienda inyectar la vacuna por vía intravascular ni por vía intradérmica. Una reacción de hipersensibilidad después de una inyección previa y la propia alergia a cualquier componente del producto son contraindicaciones de la vacuna. La inmunogenicidad de la vacuna podría verse disminuida por un tratamiento inmunosupresor o por un estado de inmunodeficiencia. Dado que esta vacuna está inactivada, los riesgos que puede correr el feto se consideran insignificantes. Sin embargo, la vacuna no está destinada a usarse en el embarazo, salvo que haya un riesgo confirmado de hepatitis a. Por lo tanto, esta vacuna no se recomienda durante el embarazo ni la lactancia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprobación de Inserto Versión 01/2016.

El Grupo de Apoyo a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita conceptuar Contraindicaciones, Advertencias y precauciones, interacciones, embarazo y lactancia, dosificación para el producto de la referencia, de acuerdo a información contenida en Inserto Versión 01/2016 allegado bajo radicado 2017126096 del 01/09/2017 (anexo a radicado inicial).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las Contraindicaciones, Advertencias y precauciones, interacciones, embarazo y lactancia, dosificación para el producto de la referencia así:

Nuevas Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes
- Hipersensibilidad la neomicina que puede estar presente en la vacuna en cantidades traza.
- Hipersensibilidad tras una inyección previa de esta vacuna.
- La vacunación se debe retrasar en personas que padezcan una enfermedad febril grave aguda.

Advertencias y precauciones:

Como en el caso de cualquier vacuna inyectable, se recomienda disponer de un tratamiento médico apropiado y de vigilar al sujeto en caso de una eventual reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Se puede presentar síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicógena a la inyección con aguja, especialmente en adolescentes. Puede venir acompañada de varios signos neurológicos como problemas transitorios de la visión, parestesias y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la fase de recuperación. Es importante contar con medidas de prevención para evitar lesiones en caso de desmayo.

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO no se ha estudiado en pacientes que presentan una inmunidad disminuida.

Un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia puede inducir una disminución de la respuesta inmunitaria a la vacuna. Por lo tanto se recomienda esperar el fin del tratamiento para vacunar o verificar la adecuada protección de la persona. Sin embargo, se recomienda la vacunación de personas que presentan inmunodepresión crónica, tal como una infección con VIH, a pesar de que la respuesta en anticuerpos podría ser limitada.

Dado el tiempo de incubación de la hepatitis A, la infección podría estar presente, aunque asintomática, en el momento de la vacunación.

El efecto de la administración de **AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO** durante el período de incubación de la hepatitis A no se ha documentado. En este caso, puede ocurrir que la vacunación no tenga efecto sobre el desarrollo de la hepatitis A.

La utilización de esta vacuna en personas que tienen una afección hepática deberá ser considerada con atención, dado que no se ha efectuado hasta ahora ningún estudio en estos individuos.



Como con todas las vacunas, la vacunación podría no generar una respuesta protectora en ciertas personas vacunadas.

La vacuna no protege contra la infección provocada por los virus de la hepatitis B, de la hepatitis C, de la hepatitis E o por otros agentes patógenos conocidos del hígado.

Dado que la inyección intramuscular es probable que cause la formación de una hematoma en el lugar de la inyección en personas con trastornos de la sangre, tales como hemofilia o trombocitopenia, o en las personas tratadas con un anticoagulante; en este caso debe evaluarse la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

Se puede practicar la administración simultánea de inmunoglobulinas con esta vacuna en dos sitios diferentes. Las tasas de seroprotección no cambian, pero los títulos de anticuerpos pueden ser más bajos que los obtenidos cuando esta vacuna se administra sola.

Si se administra concomitantemente, esta vacuna no se debe mezclar con otras vacunas en la misma jeringa. Esta vacuna puede administrarse simultáneamente, en dos sitios separados el refuerzo de vacunas de rutina de los niños en su segundo año, diferentes vacunas que contienen una o más de las valencias difteria, el tétanos, la tos ferina (acelular o de células enteras), Haemophilus influenza tipo b y poliomielitis inactivada o poliomielitis oral.

La vacuna puede administrarse simultáneamente, pero en dos sitios de inyección separados, con una vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola.

Esta vacuna se puede usar como refuerzo en sujetos que recibieron la vacunación primaria con otra vacuna inactivada contra la hepatitis A.

Tratamientos inmunosupresores pueden inducir una disminución de la respuesta inmunitaria a la vacuna.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos confiables sobre la teratogénesis en animales.

En la práctica clínica, actualmente no existen datos de suficiente relevancia para evaluar el posible efecto malformativo o fetotóxico de la vacuna contra la hepatitis A cuando se administra durante el embarazo.





Como medida de precaución, es mejor no usar esta vacuna durante el embarazo a menos que exista un riesgo de contaminación significativa.

Lactancia

La utilización de esta vacuna es posible durante la lactancia.

Dosificación:

La dosis recomendada es de 0,5 ml por cada inyección.

El esquema de vacunación incluye una sola dosis de vacunación primaria.

Se recomienda una dosis de refuerzo de 0,5 ml para garantizar la protección a largo plazo. Esta dosis de refuerzo se debe administrar preferentemente de 6 a 36 meses después de la dosis de vacunación primaria.

Adicionalmente la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el documento Inserto Versión 01/2016 allegado bajo radicado 2017126096 del 01/09/2017 (anexo a radicado inicial).

3.1.9.8 DILTIA SYN TABLETAS

Expediente : 27112

Radicado : 2017176344

Composición: Cada tableta contiene Diltiazem clorhidrato 60 mg.

Indicación:

Tratamiento de la hipertensión arterial leve y moderada en monoterapia o en combinación. Manejo de la angina crónica estable (por cardiopatía isquémica) y angina debido a espasmo arterial coronario.

Contraindicaciones:

- Síndrome del seno enfermo, excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.
- bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.
- bradicardia severa (menor de 40 latidos por minuto).
- insuficiencia ventricular izquierda con congestión pulmonar.
- hipersensibilidad a diltiazem o a los excipientes.
- uso concomitante con dantroleno en infusión.
- uso concomitante con ivabradina.





El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emitir concepto sobre la posología para el producto de referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la posología para el producto de referencia es la siguiente:
Las dosis se deben ajustar de acuerdo a las necesidades de cada paciente.

En hipertensión

Monoterapia: las dosis de inicio son 180 a 240 mg diarios, aunque algunos pacientes podrían responder con dosis menores. El efecto antihipertensivo máximo se observa generalmente a los 14 días de la terapia crónica y así mismo, los ajustes de dosis deben corresponder con estos tiempos. El rango de dosis usualmente estudiada en los estudios clínicos fue de 240 mg a 360 mg diarios.

Puede ser necesario ajustar la dosis de diltiazem con otro antihipertensivo cuando se usan en combinación.

No debe excederse una dosis diaria máxima de 360 mg una vez al día.

En angina

La dosificación debe ajustarse a las necesidades de cada paciente. Comenzando con 30 mg cuatro veces al día, antes de las comidas y al acostarse, la dosis debe aumentarse gradualmente (administrada en dosis divididas tres o cuatro veces al día) a intervalos de uno o dos días hasta que se obtenga una respuesta óptima.

Aunque los pacientes individuales pueden responder a cualquier nivel de dosificación, el rango de dosificación óptimo promedio parece ser de 180 a 240 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 360 mg diarios.

3.1.9.9 DOLEX DURA+ TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 19977884
Radicado : 20181071326 / 20181180957 / 20181172209
Fecha : 06/09/2018
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada Tableta de Liberación Prolongada contiene 665mg de Acetaminofén



Forma farmacéutica: Tabletas de Liberación Prolongada

Indicaciones: Analgésico, Antipirético.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al acetaminofén. La dosis máxima al día no puede exceder 4 g. precauciones y advertencias: en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños. nota: el ítem de la dosis máxima al día no puede exceder 4 g hace parte integral de la dosis y modo de uso

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008387 emitido mediante Acta No. 17 de 2018, numeral 3.1.9.4 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Precauciones y Advertencias
- Información Para prescribir Versión 05 (Febrero de 2018) GDSV7.0

Nueva Dosificación

Información para prescribir:

- Se administra por vía oral únicamente.
- Adultos (incluyendo adultos mayores) y niños mayores de 12 años: 2 Tabletas (1330 mg) tomadas 3 veces a día, cada 6 a 8 horas, según sea requerido, hasta un máximo de 6 tabletas en un período de 24 horas.
- La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (4000 mg).
- Niños menores de 12 años: no recomendado
- No exceder la dosis recomendada.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el periodo más corto de tratamiento.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 6 horas
- Puede ser tomado con o sin comida.
- Trague toda la tableta. No masticar ni chupar, ya que perjudica las propiedades de liberación sostenida.





Información para el consumidor:

- Se administra por vía oral únicamente.
- Adultos (incluyendo adultos mayores) y niños mayores de 12 años: 2 tabletas (1330 mg) tomadas 3 veces a día, cada 6 a 8 horas, según sea requerido, hasta un máximo de 6 tabletas en un período de 24 horas.
- No tomar más de 4 gramos de acetaminofén (6 tabletas) en 24 horas.
- Niños menores de 12 años: no recomendado
- No exceder la dosis recomendada.
- Use la dosis más baja necesaria para tratar sus síntomas y por el tiempo necesario más corto.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 6 horas
- Puede ser tomado con o sin comida.
- Trague toda la tableta. No masticar, ni chupar, porque esto puede afectar las propiedades de liberación sostenida

Sobredosis:

Información para prescribir:

La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática que puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte. Se ha observado pancreatitis aguda usualmente con disfunción y toxicidad hepática. En el caso de una sobredosis se requiere manejo médico inmediato, así no se encuentren presentes síntomas de sobredosificación.

Si se confirma o sospecha una sobredosis, se debe acudir inmediatamente al hospital o centro médico más cercano para tratamiento y manejo por expertos, aún si el paciente se siente bien o no presenta ningún síntoma, debido al riesgo de daño hepático retardado.

Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina.

Información para el consumidor:

Sobredosis: Si excedió la dosis recomendada, acudir inmediatamente al hospital incluso si no hay síntomas, debido al riesgo de falla hepática.

Nuevas Indicaciones:

Información para prescribir:

Indicaciones:

Analgésico – Antipirético

Usos:

Tratamiento del dolor de leve a moderado y la fiebre incluyendo:

Dolor de cabeza



Migraña

Dolor muscular

Dolor Menstrual

Dolor de garganta

Dolor musculoesquelético

Fiebre y dolor después de la vacunación / inmunización

Dolor después de procedimientos dentales / extracción dental

Dolor dental

Dolor de oído / Otolgia

Dolor y fiebre asociados con infecciones del tracto respiratorio incluyendo gripas y resfriados

Dolor por Osteoartritis

Información para el consumidor:

Analgésico – Antipirético.

**Los usos a incluir serán uno o varios de los mencionados en la información para prescribir que se adaptará de acuerdo al tamaño del empaque

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Información para prescribir:

Precauciones y Advertencias

Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.

La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, lo cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.

Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia hepática o renal, deben consultar con el médico antes de tomar este medicamento.

Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, grandes consumidores crónicos de alcohol o que tienen sepsis.

En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.

Si los síntomas persisten, consulte a su médico.

Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Uso En Embarazo y Lactancia:



Como con el uso de cualquier medicamento durante el embarazo, las mujeres embarazadas deben consultar al médico antes de tomar Acetaminofén. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración más corta de tratamiento.

El Acetaminofén se excreta en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa a las dosis recomendadas. Los datos disponibles publicados no lo contraindican durante la lactancia.”

Información para el consumidor:

Precauciones y Advertencias: Contiene Acetaminofén. No tome más de la dosis recomendada ya que puede causar daño grave al hígado. No usar el medicamento si está tomando otro que contenga Acetaminofén para tratar el dolor, fiebre, síntomas de resfriado, o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en el empaque. Consultar al médico antes de usar si: tiene problemas en hígado o riñón; está bajo de peso o desnutrido; toma alcohol regularmente (es posible que deba evitar el consumo del producto por completo o limitar la cantidad de acetaminofén que pueda tomar); tiene una infección severa, está gravemente desnutrido o gravemente bajo de peso o es un consumidor crónico de alcohol (esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica; sus signos incluyen: respiración con dificultad, profunda, rápida; sensación de malestar /nauseas, de estar enfermo/vómito, y pérdida del apetito, en cuyo caso debe contactar al médico de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas o no mejoran). Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños. Embarazo y Lactancia: Hable con el profesional en salud antes de tomar acetaminofén si está embarazada. Utilizar la dosis efectiva más baja y la duración más corta de tratamiento.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta N. 03 de 2014 SEMPB, numeral 3.6.1., por cuanto lo argumentado por el interesado no permite modificar el concepto de la Sala. Se niega la dosificación por cuanto sobrepasa los límites máximos por toma y dosis diaria total conceptuada por la Sala.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Nuevas Indicaciones:

Indicaciones:

Analgésico – Antipirético

Usos:

Tratamiento del dolor de leve a moderado y la fiebre incluyendo:



Dolor de cabeza

Migraña

Dolor muscular

Dolor Menstrual

Dolor de garganta

Dolor musculoesquelético

Fiebre y dolor después de la vacunación / inmunización

Dolor después de procedimientos dentales / extracción dental

Dolor dental

Dolor de oído / Otalgia

Dolor y fiebre asociados con infecciones del tracto respiratorio incluyendo gripas y resfriados

Dolor por Osteoartritis

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Precauciones y Advertencias

Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.

La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, lo cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.

Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia hepática o renal, deben consultar con el médico antes de tomar este medicamento.

Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, grandes consumidores crónicos de alcohol o que tienen sepsis.

En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.

Si los síntomas persisten, consulte a su médico.

Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Uso En Embarazo y Lactancia:

Como con el uso de cualquier medicamento durante el embarazo, las mujeres embarazadas deben consultar al médico antes de tomar Acetaminofén. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración más corta de tratamiento.

El Acetaminofén se excreta en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa a las dosis recomendadas. Los datos disponibles publicados no lo contraindican durante la lactancia."





La Sala recomienda negar la información para prescribir e información para el consumidor puesto que no se ajustan a la dosificación.

**3.1.9.10 DEXILANT® 30 mg
DEXILANT® 60 mg**

Expediente : 20050924 / 20060384
Radicado : 20181039631 / 20181039632 / 20181181023
Fecha : 06/09/2018
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición:

Cada cápsula de liberación retardada contiene 30mg de Dexlansoprazol

Cada cápsula de liberación retardada contiene 60mg de Dexlansoprazol

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación retardada

Indicaciones:

Dexilant®, está indicado para la cicatrización y alivio de la sintomatología de todos los grados de esofagitis erosiva. Una vez obtenida la cicatrización, también está indicado para mantener al paciente libre de recurrencias y en el tratamiento de la acidez gástrica o pirosis (diurna y nocturna), asociada con la enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Se han reportado casos de hipersensibilidad y anafilaxia con dexilant®. Nefritis intersticial aguda ha sido reportada con otros inhibidores de la bomba de protones (ibps), incluyendo lansoprazol.

Nuevas precauciones y advertencias

Neoplasia gástrica

La respuesta sintomática a dexlansoprazol no excluye la presencia de neoplasia gástrica maligna.

Nefritis intersticial aguda

Ha sido observada en pacientes que toman ibps incluyendo lansoprazol. Nefritis intersticial aguda puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia con ibps y es



generalmente atribuida a una reacción de hipersensibilidad idiopática. Descontinúe dexilant® si se desarrolla nefritis intersticial aguda.

Deficiencia de cianocobalamina (vitamina b12)

El tratamiento diario con medicamentos inhibidores del ácido por un periodo largo de tiempo (más de 3 años), puede conducir a la malabsorción de cianocobalamina (vitamina b12) causada por hipo- o aclorhidria. Reportes poco comunes de deficiencia de cianocobalamina que ocurre durante la terapia con inhibidores del ácido han sido reportados en la literatura. Este diagnóstico debe ser considerado si se observan síntomas consistentes con deficiencia de cianocobalamina.

Diarrea asociada a clostridium difficile

La terapia con ibps como dexilant®, puede estar asociada con un mayor riesgo de diarrea asociada con clostridium difficile, especialmente en pacientes hospitalizados. Debe considerarse este diagnóstico para la diarrea que no mejora.

Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con ibps apropiada para las condiciones que se están tratando.

Fractura de hueso

Varios estudios observacionales sugieren que la terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP) en quienes recibieron dosis altas, definidas como múltiples dosis diarias y a largo plazo (un año o más) pueden estar asociadas con un mayor riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis (cadera, muñeca o columna vertebral). Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con IBPS apropiada para las condiciones que se están tratando. Los pacientes con riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis deben ser manejados con precaución.

Hipomagnesemia:

Hipomagnesemia sintomática y asintomática ha sido reportada rara vez en pacientes tratados con ibp durante al menos tres meses (en la mayoría de los casos después de un año de terapia). Los eventos adversos serios incluyen tetania, arritmias y convulsiones. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento de la hipomagnesemia requirió el reemplazo con magnesio y la discontinuación del IBP.

En pacientes que requieran tratamientos prolongados o que utilicen IBP con medicamentos como digoxina o algunos diuréticos, se recomienda monitorear los niveles de magnesio antes de iniciar el tratamiento con IBP y periódicamente.

Uso concomitante con metotrexato

La literatura sugiere que el uso concomitante de ibps con metotrexato (sobre todo a dosis altas) puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o sus



metabolitos, lo que puede dar lugar a toxicidad por metotrexato. En la administración de dosis altas de metotrexato puede considerarse un retiro temporal del IBP en algunos pacientes.

Este producto contiene sacarosa, administrar con precaución en pacientes con diabetes.

Advertencia: este producto no debe utilizarse en pacientes con intolerancia a la sacarosa.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008341 emitido mediante Acta No. 14 de 2018, numeral 3.1.9.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CCDS 7.0
- Información para prescribir versión CCDS 7.0

Nueva dosificación:

Indicaciones terapéuticas	Posología y término terapéutico
Cicatrización de todos los grados de EE	La dosis recomendada es de 60 mg/día hasta 8 semanas
Mantenimiento de la cicatrización de EE	La dosis recomendada es de 30 mg/día*
Tratamiento de acidez gástrica o pirosis asociada con ERGE no erosiva sintomática	La dosis recomendada es de 30 mg/día durante 4 semanas

* En pacientes con esofagitis erosiva moderada o grave, se puede usar una dosis de mantenimiento de 60 mg.

Poblaciones de pacientes especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia renal.



Función hepática deteriorada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A).

Considere una dosis diaria máxima de 30 mg para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Fractura de hueso:

La terapia con IBP puede asociarse con un mayor riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis de la cadera, muñeca o columna vertebral. El riesgo de fractura aumentó en los pacientes que recibieron dosis elevadas, definidas como dosis diarias múltiples, y terapia a largo plazo con IBP (un año o más).

Clostridium Difficile:

La terapia con IBP puede estar asociada con un mayor riesgo de infección por Clostridium difficile.

Hipomagnesemia:

La hipomagnesemia rara vez se ha informado en pacientes tratados con IBP durante al menos tres meses (en la mayoría de los casos después de un año de tratamiento). Los eventos adversos serios incluyen tetania, arritmias y convulsiones.}

Influencia en la absorción de vitamina B-12:

El tratamiento diario con medicamentos supresores de ácido durante un período de tiempo prolongado (varios años) puede provocar malabsorción de cianocobalamina (vitamina B-12) causada por hipoclorhidria o aclorhidria. La deficiencia de cianocobalamina debe considerarse en pacientes con condiciones hipersecretoras patológicas que requieren tratamiento a largo plazo, individuos con reservas corporales reducidas o factores de riesgo para la absorción reducida de vitamina B-12 (como los ancianos) con terapia a largo plazo o si se observan síntomas clínicos relevantes.



Interferencia con pruebas de laboratorio:

El aumento del nivel de cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de los tumores neuroendócrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones debe suspenderse 14 días antes de las mediciones de CgA.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS):

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian en casos raros con la aparición de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS). Si se producen lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas al sol, y si van acompañadas de artralgias, el paciente debe buscar ayuda médica con prontitud y el profesional de la salud debe considerar detener el producto.

Inhibidores de la proteasa del VIH:

No se recomienda la administración concomitante de dexlansoprazol con los inhibidores de la proteasa del VIH cuya absorción depende del pH ácido intragástrico, como atazanavir, nelfinavir; debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexato:

El uso concomitante con dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que posiblemente conduce a toxicidades por metotrexato.

Malignidad gástrica:

La respuesta sintomática al dexlansoprazol no excluye la presencia de malignidad gástrica.

Este producto contiene sacarosa, administrar con precaución en pacientes con diabetes.

Advertencia: Este producto no debe utilizarse en pacientes con intolerancia a la sacarosa.

Nuevas interacciones:

Efectos del dexlansoprazol en otros medicamentos.

Medicamentos con farmacocinética de absorción dependiente del pH:

El dexlansoprazol puede interferir con la absorción de otros medicamentos cuando el pH gástrico es un determinante importante de la biodisponibilidad oral.

Inhibidores de la proteasa del VIH:





No se recomienda la administración concomitante de dexlansoprazol con los inhibidores de la proteasa del VIH cuya absorción depende del pH ácido intragástrico como atazanavir, nelfinavir; debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexato:

El uso concomitante con dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que posiblemente conduce a toxicidades por metotrexato.

Clopidogrel:

La administración concomitante de dexlansoprazol y clopidogrel en sujetos sanos puede disminuir las concentraciones plasmáticas de clopidogrel y en algunos casos podría ser necesario ajustar la dosis de clopidogrel cuando se administra con una dosis aprobada de dexlansoprazol.

Warfarina:

La administración concomitante de dexlansoprazol 90 mg y warfarina 25 mg no afectó a la farmacocinética de warfarina ni a la razón internacional normalizada (INR). Sin embargo, ha habido informes de aumento de la INR y del tiempo de protrombina en pacientes que reciben PPI y warfarina concomitantemente. Los aumentos en la INR y el tiempo de protrombina pueden provocar sangrado anormal e incluso la muerte. Los pacientes tratados con dexlansoprazol y warfarina concomitantemente pueden necesitar un control para detectar aumentos en la INR y el tiempo de protrombina.

Tacrolimus:

La administración concomitante de dexlansoprazol y tacrolimus puede aumentar los niveles de tacrolimus en sangre, especialmente en pacientes trasplantados que son metabolizadores intermedios o lentos de CYP2C19.

Efectos de otros medicamentos en dexlansoprazol

Medicamentos que inhiben o inducen el CYP2C19:

Los inhibidores de CYP2C19, como la fluvoxamina, probablemente aumentarían la exposición sistémica de dexlansoprazol. Los inductores de CYP2C19 pueden disminuir la exposición sistémica al dexlansoprazol.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No.14 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:



- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CCDS 7.0
- Información para prescribir versión CCDS 7.0

Nueva dosificación:

Indicaciones terapéuticas	Posología y término terapéutico
Cicatrización de todos los grados de EE	La dosis recomendada es de 60 mg/día hasta 8 semanas
Mantenimiento de la cicatrización de EE	La dosis recomendada es de 30 mg/día*
Tratamiento de acidez gástrica o pirosis asociada con ERGE no erosiva sintomática	La dosis recomendada es de 30 mg/día durante 4 semanas

* En pacientes con esofagitis erosiva moderada o grave, se puede usar una dosis de mantenimiento de 60 mg.

Poblaciones de pacientes especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia renal.

Función hepática deteriorada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A).

Considere una dosis diaria máxima de 30 mg para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso



Fractura de hueso:

La terapia con IBP puede asociarse con un mayor riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis de la cadera, muñeca o columna vertebral. El riesgo de fractura aumentó en los pacientes que recibieron dosis elevadas, definidas como dosis diarias múltiples, y terapia a largo plazo con IBP (un año o más).

Clostridium Difficile:

La terapia con IBP puede estar asociada con un mayor riesgo de infección por Clostridium difficile.

Hipomagnesemia:

La hipomagnesemia rara vez se ha informado en pacientes tratados con IBP durante al menos tres meses (en la mayoría de los casos después de un año de tratamiento). Los eventos adversos serios incluyen tetania, arritmias y convulsiones.}

Influencia en la absorción de vitamina B-12:

El tratamiento diario con medicamentos supresores de ácido durante un período de tiempo prolongado (varios años) puede provocar malabsorción de cianocobalamina (vitamina B-12) causada por hipoclorhidria o aclorhidria. La deficiencia de cianocobalamina debe considerarse en pacientes con condiciones hipersecretoras patológicas que requieren tratamiento a largo plazo, individuos con reservas corporales reducidas o factores de riesgo para la absorción reducida de vitamina B-12 (como los ancianos) con terapia a largo plazo o si se observan síntomas clínicos relevantes.

Interferencia con pruebas de laboratorio:

El aumento del nivel de cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de los tumores neuroendócrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones debe suspenderse 14 días antes de las mediciones de CgA.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)7:

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian en casos raros con la aparición de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS). Si se producen lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas al sol, y si van acompañadas de artralgias, el paciente debe buscar ayuda médica con prontitud y el profesional de la salud debe considerar detener el producto.

Inhibidores de la proteasa del VIH:



No se recomienda la administración concomitante de dexlansoprazol con los inhibidores de la proteasa del VIH cuya absorción depende del pH ácido intragástrico, como atazanavir, nelfinavir; debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexato:

El uso concomitante con dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que posiblemente conduce a toxicidades por metotrexato.

Malignidad gástrica:

La respuesta sintomática al dexlansoprazol no excluye la presencia de malignidad gástrica.

Este producto contiene sacarosa, administrar con precaución en pacientes con diabetes.

Advertencia: Este producto no debe utilizarse en pacientes con intolerancia a la sacarosa.

Nuevas interacciones:

Efectos del dexlansoprazol en otros medicamentos.

Medicamentos con farmacocinética de absorción dependiente del pH:

El dexlansoprazol puede interferir con la absorción de otros medicamentos cuando el pH gástrico es un determinante importante de la biodisponibilidad oral.

Inhibidores de la proteasa del VIH:

No se recomienda la administración concomitante de dexlansoprazol con los inhibidores de la proteasa del VIH cuya absorción depende del pH ácido intragástrico como atazanavir, nelfinavir; debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexato:

El uso concomitante con dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que posiblemente conduce a toxicidades por metotrexato.

Clopidogrel:

La administración concomitante de dexlansoprazol y clopidogrel en sujetos sanos puede disminuir las concentraciones plasmáticas de clopidogrel y en algunos casos podría ser necesario ajustar la dosis de clopidogrel cuando se administra con una dosis aprobada de dexlansoprazol.



Warfarina:

La administración concomitante de dextansoprazol 90 mg y warfarina 25 mg no afectó a la farmacocinética de warfarina ni a la razón internacional normalizada (INR). Sin embargo, ha habido informes de aumento de la INR y del tiempo de protrombina en pacientes que reciben PPI y warfarina concomitantemente. Los aumentos en la INR y el tiempo de protrombina pueden provocar sangrado anormal e incluso la muerte. Los pacientes tratados con dextansoprazol y warfarina concomitantemente pueden necesitar un control para detectar aumentos en la INR y el tiempo de protrombina.

Tacrolimus:

La administración concomitante de dextansoprazol y tacrolimus puede aumentar los niveles de tacrolimus en sangre, especialmente en pacientes trasplantados que son metabolizadores intermedios o lentos de CYP2C19.

Efectos de otros medicamentos en dextansoprazol

Medicamentos que inhiben o inducen el CYP2C19:

Los inhibidores de CYP2C19, como la fluvoxamina, probablemente aumentarían la exposición sistémica de dextansoprazol. Los inductores de CYP2C19 pueden disminuir la exposición sistémica al dextansoprazol

3.1.9.11 CELSENTRI 150mg CELSENTRI 300mg

Expediente : 19989116 / 19989118
Radicado : 20181014500 / 20181014502 / 20181182007
Fecha : 07/09/2018
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene maraviroc 150mg

Cada tableta recubierta contiene maraviroc 300mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Celsentri, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para pacientes adultos infectados solo con vih-1 con tropismo ccr5.



Contraindicaciones: Hipersensibilidad identificada al principio activo o a alguno de los excipientes. Menores de 18 años y mayores de 65 años, embarazo, lactancia y daño hepático.

Precauciones y advertencias:

Seguridad hepática

Se ha observado un incremento en las reacciones adversas hepáticas con celsentri durante los estudios con sujetos adultos con infección por VIH que ya habían recibido tratamiento, a pesar de que no existió un incremento global en el grado 3/4 de actg de las anormalidades en las pruebas de función hepática (referirse a reacciones adversas). Existieron menos casos de trastornos hepatobiliares reportados en pacientes que no habían recibido tratamiento previo y que se encontraban en tratamiento con celsentri en pacientes que se encontraban bajo efavirenz pero la incidencia global de eventos adversos hepáticos y el grado 3/4 para anormalidades en las pruebas de función hepática en pacientes que no habían recibido tratamiento previo fue similar entre celsentri y efavirenz.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas en asociación con celsentri. Deberá considerarse poderosamente la discontinuación de celsentri en cualquier paciente con signos o síntomas de hepatitis aguda, en particular si se sospecha de hipersensibilidad relacionada con el fármaco o en pacientes con incremento en las transaminasas hepáticas combinado con rash u otros síntomas sistémicos de una potencial hipersensibilidad (e.j. Rash prurítico, eosinofilia o Ige elevada).

Existe información limitada en pacientes con co- infección de virus hepatitis B y/o C (véase estudios clínicos). Deberá ejercerse precaución al tratar estos pacientes. En caso de terapia antiviral concomitante para la hepatitis B y/o C, favor de referirse a la información del producto pertinente para estos medicamentos.

Los pacientes con disfunción hepática pre- existente, incluyendo hepatitis crónica activa, pueden tener una mayor frecuencia de anormalidades en la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deberán ser monitoreados conforme a la práctica estándar.

La seguridad y eficacia de celsentri ha sido estudiada específicamente en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Dado que existe una experiencia limitada en pacientes con una función hepática reducida, celsentri deberá usarse con precaución en esta población.

Reacciones cutánea y de hipersensibilidad graves



Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo eventos graves y potencialmente riesgosos para la vida en pacientes tomando celsentri, en la mayoría de los casos en forma concomitante con otros fármacos asociados con estas reacciones. Estas reacciones estuvieron caracterizadas por aspectos que incluyeron rash, hallazgos constitucionales, y algunas veces disfunción orgánica e insuficiencia hepática. Se han reportado casos de síndrome de stevens-johnson (sjs), necrólisis epidérmica tóxica (ten) y rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress) (referirse a reacciones adversas). Descontinúe el celsentri y otros agentes sospechosos inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones cutáneas o de hipersensibilidad graves. El retardo en el paro del tratamiento con celsentri con otros fármacos sospechosos después del establecimiento del rash puede tener como resultado una reacción que ponga en riesgo la vida. Deberá monitorearse el estado clínico incluyendo a las aminotransferasas hepáticas y la terapia apropiada iniciada.

Seguridad cardiovascular

Utilícese con precaución en pacientes con un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares.

Durante los estudios fase 3 en pacientes adultos que habían recibido tratamiento previamente, con virus con tropismo ccr5, diez sujetos (1.2%) que recibieron celsentri(en comparación con uno bajo placebo) presentaron eventos de cardiopatías isquémicas [seis pacientes (1.4%) en el grupo de celsentri una vez al día y cuatro pacientes (0.9%) en el grupo de dos veces al día]. Estos sujetos generalmente tenían cardiopatías o factores de riesgo cardíacos antes del uso de celsentri, y la contribución relativa de celsentri a estos eventos se desconoce.

En el estudio fase 2b/3 en pacientes que no habían recibido tratamiento previamente, tres sujetos (0.8%) que recibieron celsentri presentaron eventos relacionados con cardiopatías isquémicas y cinco sujetos (1.4%) que recibieron efavirenz presentaron dichos efectos (exposición total 506 y 508 pacientes-año para celsentri y efavirenz, respectivamente).

Hipotensión postural

Cuando se administró celsentri en estudios con voluntarios sanos a dosis más elevadas que la dosis recomendada, se observaron casos de hipotensión postural sintomática con mayor frecuencia que con el placebo. Deberá tenerse precaución cuando se administre celsentri a pacientes con insuficiencia renal grave, tienen un historial de, o factores de riesgo para, hipotensión postural o que estén recibiendo medicamentos concomitantes que se sepa disminuyan la presión sanguínea.





Pacientes con insuficiencia renal grave tratados con inhibidores potentes de la cyp3a o reforzados con inhibidores de la proteasa (pis) tienen un mayor riesgo de presentar hipotensión postural debido al aumento en las concentraciones de maraviroc.

Pacientes con padecimientos cardiovasculares concomitantes pueden estar en un riesgo mayor de presentar eventos adversos cardiovasculares disparados por la hipotensión postural.

Insuficiencia renal

Un estudio evaluó la farmacocinética y seguridad de celsentri en sujetos adultos con distintos grados de insuficiencia renal en comparación con voluntarios sanos. En este estudio se observaron disminuciones transitorias en la media de la depuración de creatinina en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada así como en los voluntarios sanos que recibieron 150 mg de celsentri (frecuencia de dosificación: voluntarios sanos - una vez cada 12 horas; insuficiencia leve - una vez cada 24 horas; insuficiencia moderada - una vez cada 48 horas) y saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día la cual se resolvió con la continuando la dosificación. No existió una relación entre la disminución en la media de la depuración de creatinina, y la creatinina sérica basal media. En general, celsentri fue bien tolerado en este estudio reportándose más eventos adversos (la mayoría leves) en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada recibiendo celsentri y saquinavir/ritonavir.

La tabla 2 proporciona normas para el ajuste de la dosis y/o del intervalo para pacientes adultos con insuficiencia renal con y sin inhibidores potentes de la cyp3a co-administrados.

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados con vih con deficiencia inmune grave al momento del inicio de la terapia antirretroviral altamente activa (haart), pueden surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y causar condiciones clínicas graves, o deterioro de los síntomas. Normalmente, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses de inicio de la haart. Ejemplo relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía causada por pneumocystis jiroveci (conocido anteriormente como pneumocystis carinii). Cualquier síntoma inflamatorio deberá ser evaluado y se deberá iniciar tratamiento cuando sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de graves, polimiositis y síndrome de guillain-barre) ocurriendo en el síndrome de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de presentación es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede ser de presentación atípica.





Tropismo

Celsentridebe ser tomado como parte de un régimen antirretroviral combinado. En condiciones óptimas celsentrideberá ser combinado con otros antirretrovirales a los que sea susceptible el virus del paciente.

Celsentrisólo deberá utilizarse si solo es detectable el vih-1 con tropismo ccr5 (es decir que no se detecten virus con tropismo cxcr4 o dual/mixto) determinado por un método de detección adecuadamente validado y sensible (referirse a indicaciones, dosis y administración y farmacodinamia). El tropismo viral no puede predecirse a partir del historial de tratamiento o determinarse a partir de muestras almacenadas; sólo puede usarse una muestra fresca del paciente para determinar el tropismo viral.

En pacientes infectados con vih-1 pueden ocurrir cambios en el tropismo viral a través del tiempo. Por lo tanto, es necesario iniciar la terapia poco después de la prueba de tropismo.

Ajuste de la dosis

Los médicos deben asegurarse de que se haga un ajuste adecuado de la dosis de celsentri cuando celsentri se co-administre con potentes inhibidores y/o inductores de la cyp3a dado que pueden afectarse las concentraciones y/o los efectos terapéuticos de celsentri (referirse dosis y administración e interacciones). Referirse a la información de producto respectiva de los demás medicamentos usados en combinación con celsentri.

Información para pacientes

Debe advertirse a los pacientes que las terapias antirretrovirales incluyendo a celsentri han mostrado evitar el riesgo de transmisión de vih a los demás mediante contacto sexual o contaminación con sangre. Ellos deben continuar usando las precauciones apropiadas. También deberá informarse a los pacientes que celsentri es una cura para la infección por vih-1.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la Resolución No. 2018035761 emitido mediante Acta No.12 de 2018, numeral 3.1.9.1, con el fin de continuar con el proceso la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión PDS18 / IPI06 de 21 julio de 2017
- Información para prescribir versión PDS18 / IPI06 de 21 julio de 2017

Página 207 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Nueva dosificación:

Dosis y Administración

La terapia debe ser iniciada por un médico con experiencia en el manejo de infección por VIH.

Al iniciar la terapia con Celsentri deberán considerarse los siguientes puntos:

- Para el uso apropiado de Celsentri se requiere de una prueba de tropismo, utilizando un ensayo con validación y sensibilidad apropiadas (referirse a Advertencias y Precauciones).
- No se recomienda el uso de Celsentri en pacientes con VIH-1 con tropismo CXCR4 o dual/mixto, dado que no se demostró su eficacia en un estudio fase 2 en este grupo de pacientes-
Celsentri puede tomarse con o sin alimentos.

Adultos

La dosis recomendada de Celsentri es de 150 mg, 300 mg o 600 mg dos veces al día dependiendo de las interacciones con la terapia concomitante antirretroviral y con otros medicamentos (referirse a la Tabla 2 e Interacciones).

Tabla 2 Régimen de Dosificación Recomendado en Adultos

Medicamentos concomitantes	Dosis de CELSENTRI recomendada
Inhibidores potentes del CYP3A (con o sin un inductor del CYP3A) incluyendo, pero no limitándose a: • Delavirdina, reforzado con elvitegravir • ketoconazol, itraconazol, claritromicina • otros inhibidores potentes del CYP3A (e.j., nefazodona, telitromicina) • inhibidores de la proteasa (excepto tipranavir/ritonavir) • boceprevir, telaprevir	150 mg dos veces al día
Inductores potentes del CYP3A (sin un inhibidor potente del CYP3A) incluyendo, pero no limitándose a: • carbamezepina, fenobarbital, y fenitoína • efavirenz • etravirina • rifampicina	600 mg dos veces al día
Otros medicamentos concomitantes que no sean inhibidores potentes del CYP3A o inductores potentes del CYP3A, incluyendo: • todos los NRTIs • enfuvirtida • nevirapina • raltegravir • tipranavir/ritonavir	300 mg dos veces al día

Niños y Adolescentes

La seguridad y eficacia del uso de maraviroc en niños menores de 18 años de edad no ha sido establecida. Por lo tanto, no se recomienda su uso en niños.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia en pacientes mayores de 65 años de edad es limitada; por lo tanto, deberá ejercerse precaución cuando se administre Celsentri a pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Se recomienda la dosificación una vez al día en pacientes adultos con insuficiencia renal que estén recibiendo inhibidores potentes de la CYP3A4 como:

- Inhibidores de la proteasa (excepto tipranavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir) (ver Tabla 2)
- Boceprevir, telaprevir
- Delavirdina, reforzado con elvitegravir



- ketoconazol, itraconazol, claritromicina, nefazodona, telitromicina.

Celsentri deberá usarse con precaución en pacientes adultos con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min) que estén recibiendo inhibidores potentes de la CYP3A.

Celsentri debe dosificarse cada 24 horas en pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina <80 mL/min), incluyendo pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) que requieran diálisis, que estén recibiendo Celsentri en combinación con inhibidores potentes de la CYP3A. Estas recomendaciones de dosificación se basan en información de un estudio de insuficiencia renal (referirse a la Farmacocinética) además de en el modelado de información farmacocinética en sujetos con varios grados de insuficiencia renal.

No se requiere de un ajuste de dosis para los pacientes adultos con insuficiencia renal, incluyendo pacientes con ESRD, que requieran de diálisis y no estén recibiendo un inhibidor potente de la CYP3A en combinación con Celsentri. La Tabla 2 a continuación proporciona normas para el ajuste del intervalo de dosificación.

Tabla 2 Ajustes de la dosis y del intervalo para pacientes adultos con insuficiencia renal.

Intervalo de dosificación de maraviroc recomendado	Depuración de creatinina <80 mL/min*
Si se administra sin inhibidores potentes de la CYP3A o si se coadministra con tipranavir/ritonavir	No se requiere de un ajuste del intervalo (300 mg de maraviroc cada 12 horas)
Si se coadministra con fosamprenavir/ritonavir	150 mg de maraviroc cada 12 horas
Si se coadministra con inhibidores potentes de la CYP3A, e.j. saquinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, ketoconazol, boceprevir, telaprevir	150 mg de maraviroc cada 24 horas

*Incluyendo sujetos con ESRD que requieran diálisis

Insuficiencia hepática

La información limitada en pacientes adultos con insuficiencia hepática leve a moderada demostró un pequeño incremento en la Cmax de Celsentri, sugiriendo que no se requiere de un ajuste de la dosis. Sin embargo, maraviroc debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas precauciones y advertencias:



Seguridad hepática

Se ha observado un incremento en las reacciones adversas hepáticas con Celsentri durante los estudios con sujetos adultos con infección por VIH que ya habían recibido tratamiento, a pesar de que no existió un incremento global en el Grado 3/4 de ACTG de las anormalidades en las pruebas de función hepática (referirse a Reacciones Adversas). Existieron menos casos de trastornos hepatobiliares reportados en pacientes que no habían recibido tratamiento previo y que se encontraban en tratamiento con CELSENTRI que en pacientes que se encontraban bajo efavirenz pero la incidencia global de eventos adversos hepáticos y el Grado 3/4 para anormalidades en las pruebas de función hepática en pacientes que no habían recibido tratamiento previo fue similar entre Celsentri y efavirenz.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas en asociación con Celsentri. Deberá considerarse poderosamente la discontinuación de Celsentri en cualquier paciente con signos o síntomas de hepatitis aguda, en particular si se sospecha de hipersensibilidad relacionada con el fármaco o en pacientes con incremento en las transaminasas hepáticas combinado con rash u otros síntomas sistémicos de una potencial hipersensibilidad (e.j. rash prurítico, eosinofilia o IgE elevada).

Existe información limitada en pacientes con co- infección de virus hepatitis B y/o C (véase Estudios Clínicos). deberá ejercerse precaución al tratar estos pacientes. En caso de terapia antiviral concomitante para la hepatitis B y/o C, favor de referirse a la información del producto pertinente para estos medicamentos.

Los pacientes con disfunción hepática pre- existente, incluyendo hepatitis crónica activa, pueden tener una mayor frecuencia de anormalidades en la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deberán ser monitoreados conforme a la práctica estándar.

La seguridad y eficacia de Celsentri no ha sido estudiada específicamente en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Dado que existe una experiencia limitada en pacientes con una función hepática reducida, Celsentri deberá usarse con precaución en esta población.

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo eventos graves y potencialmente riesgosos para la vida en pacientes tomando Celsentri, en la mayoría de los casos en forma concomitante con otros fármacos asociados con estas reacciones. Estas reacciones estuvieron caracterizadas por aspectos que incluyeron rash, hallazgos constitucionales, y algunas veces disfunción orgánica e insuficiencia hepática. Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis

Página 211 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





epidérmica tóxica (TEN) y rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (referirse a Reacciones Adversas). Descontinúe el Celsentri y otros agentes sospechosos inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones cutáneas o de hipersensibilidad graves. El retardo en el paro del tratamiento con Celsentri o con otros fármacos sospechosos después del establecimiento del rash puede tener como resultado una reacción que ponga en riesgo la vida. Deberá monitorearse el estado clínico incluyendo a las aminotransferasas hepáticas y la terapia apropiada iniciada.

Seguridad cardiovascular

Utilícese con precaución en pacientes con un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares.

Durante los estudios Fase 3 en pacientes adultos que habían recibido tratamiento previamente, con virus con tropismo CCR5, diez sujetos (1.2%) que recibieron Celsentri (en comparación con uno bajo placebo) presentaron eventos de cardiopatías isquémicas [seis pacientes (1.4%) en el grupo de Celsentri una vez al día y cuatro pacientes (0.9%) en el grupo de dos veces al día]. Estos sujetos generalmente tenían cardiopatías o factores de riesgo cardíacos antes del uso de Celsentri, y la contribución relativa de Celsentri a estos eventos se desconoce.

En el estudio Fase 2b/3 en pacientes que no habían recibido tratamiento previamente, tres sujetos (0.8%) que recibieron CELSENTRI presentaron eventos relacionados con cardiopatías isquémicas y cinco sujetos (1.4%) que recibieron efavirenz presentaron dichos efectos (exposición total 506 y 508 pacientes-año para Celsentri y efavirenz, respectivamente).

Hipotensión Postural

Cuando se administró Celsentri en estudios con voluntarios sanos a dosis más elevadas que la dosis recomendada, se observaron casos de hipotensión postural sintomática con mayor frecuencia que con el placebo. Deberá tenerse precaución cuando se administre Celsentri a pacientes con insuficiencia renal grave, tienen un historial de, o factores de riesgo para, hipotensión postural o que estén recibiendo medicamentos concomitantes que se sepa disminuyan la presión sanguínea.

Pacientes con insuficiencia renal grave tratados con inhibidores potentes de la CYP3A o reforzados con inhibidores de la proteasa (PIs) tienen un mayor riesgo de presentar hipotensión postural debido al aumento en las concentraciones de Maraviroc.

Pacientes con padecimientos cardiovasculares concomitantes pueden estar en un riesgo mayor de presentar eventos adversos cardiovasculares disparados por la hipotensión postural.





Insuficiencia Renal

Un estudio evaluó la farmacocinética y seguridad de Celsentri en sujetos adultos con distintos grados de insuficiencia renal en comparación con voluntarios sanos. En este estudio se observaron disminuciones transitorias en la media de la depuración de creatinina en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada así como en los voluntarios sanos que recibieron 150 mg de Celsentri (Frecuencia de dosificación: voluntarios sanos - una vez cada 12 horas; insuficiencia leve - una vez cada 24 horas; insuficiencia moderada - una vez cada 48 horas) y saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día la cual se resolvió con la continuación la dosificación. No existió una relación entre la disminución en la media de la depuración de creatinina, y la creatinina sérica basal media. En general, Celsentri fue bien tolerado en este estudio reportándose más eventos adversos (la mayoría leves) en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada recibiendo Celsentri y saquinavir/ritonavir.

La Tabla 2 proporciona normas para el ajuste de la dosis y/o del intervalo para pacientes adultos con insuficiencia renal con y sin inhibidores potentes de la CYP3A co-administrados.

Síndrome de Reconstitución Inmune

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave al momento del inicio de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), pueden surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y causar condiciones clínicas graves, o deterioro de los síntomas. Normalmente, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses de inicio de la HAART. Ejemplo relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (conocido anteriormente como *Pneumocystis carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio deberá ser evaluado y se deberá iniciar tratamiento cuando sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) ocurriendo en el síndrome de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de presentación es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede ser de presentación atípica.

Tropismo

Celsentri sólo deberá utilizarse si solo es detectable el VIH-1 con tropismo CCR5 (es decir que no se detecten virus con tropismo CXCR4 o dual/mixto) determinado por un método de detección adecuadamente validado y sensible (referirse a Indicaciones, Dosis y Administración y Farmacodinamia). El tropismo viral no puede predecirse a partir del historial de tratamiento o determinarse a partir de muestras almacenadas; sólo puede usarse una muestra fresca del paciente para determinar el tropismo viral.





En pacientes infectados con VIH-1 pueden ocurrir cambios en el tropismo viral a través del tiempo. Por lo tanto, es necesario iniciar la terapia poco después de la prueba de tropismo.

Ajuste de la dosis

Información para Pacientes

Debe advertirse a los pacientes que las terapias antirretrovirales incluyendo a Celsentri no han mostrado evitar el riesgo de transmisión de VIH a los demás mediante contacto sexual o contaminación con sangre. Ellos deben continuar usando las precauciones apropiadas. También deberá informarse a los pacientes que Celsentri no es una cura para la infección por VIH-1.

Nuevas reacciones adversas:
Información de estudios clínicos

Adultos

Celsentri ha sido estudiado en 1374 pacientes infectados con VIH-1 que recibieron al menos una dosis de Celsentri durante tres estudios clínicos Fase 3. Esto incluye 426 pacientes que ya habían recibido tratamiento y 360 pacientes que no habían recibido tratamiento anteriormente, quienes recibieron 300 mg (dosis equivalente) dos veces al día y 414 pacientes que ya habían recibido tratamiento y 174 pacientes que no habían recibido tratamiento previamente quienes recibieron 300 mg una vez al día. El perfil de seguridad de Celsentri se basa en 786 pacientes infectados con VIH-1 quienes recibieron 300 mg (dosis equivalente) de CELSENTRI dos veces al día. La evaluación de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento se basa en información combinada de dos estudios fase 3 en pacientes adultos a los que ya se había administrado tratamiento (MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2) y un estudio en pacientes adultos que no habían recibido tratamiento previamente (MERIT) en pacientes infectados con VIH-1, con tropismo CCR5.

El índice de discontinuación permanente debida a cualquier reacción adversa fue similar en pacientes que habían recibido el tratamiento previamente, recibiendo Celsentri dos veces al día + tratamiento de base optimizado (OBT) por sus siglas en inglés) (3.5%) y aquellos que recibieron OBT exclusivamente (3.3%) e inferior en pacientes que no habían recibido el tratamiento de previamente, recibiendo 300 mg de Celsentri dos veces al día en comparación con aquellos que recibieron efavirenz.





Las reacciones adversas se encuentran enlistadas por clase de sistema orgánico (SOC - por sus siglas en inglés) y frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$) y muy raro ($< 1/10,000$). Las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio presentadas a continuación no están ajustados de acuerdo a la exposición.

Pacientes que ya habían recibido tratamiento

La Tabla 4 y Tabla 5 resumen toda la información del tratamiento doble ciego (dos veces al día=551, placebo=160 pacientes años de exposición) combinada a partir de los estudios Fase 3 MOTIVATE 1 y 2.

Tabla 4 Reacciones adversas de todas las intensidades que ocurrieron entre pacientes que ya habían recibido tratamiento recibiendo 300 mg (dosis equivalente) de CELSENTRI dos veces al día + OBT con una incidencia de $\square$ 1% y en una proporción mayor que los pacientes recibiendo placebo + OBT (en los estudios MOTIVATE 1 & MOTIVATE 2 juntos)





Clase de sistema orgánico	Reacción adversa	Mayor frecuencia
Trastornos metabólicos y de la alimentación	Disminución de peso	Común
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Común
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica, mareo, parestesia, disgeusia, somnolencia	Común
Respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	Común
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento, dispepsia	Común
Trastornos hepatobiliares	Alanino aminotransferasa (ALT) incrementada, aspartato aminotransferasa (AST) incrementada, gama-glutamilttransferasa (GGT) incrementada	Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash, alopecia	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares, dolor de espalda, dolor en las extremidades, creatina fosfocinasa sanguínea incrementada	Común
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Astenia, fatiga	Común

Anormalidades de laboratorio en pacientes que ya habían recibido tratamiento

Tabla 5 Anormalidades clínicamente significativas Grado 3 o 4 en pruebas de laboratorio (criterio ACTG) reportadas en pacientes que ya habían recibido tratamiento recibiendo CELSENTRI, 300 mg (dosis equivalente) dos veces al día + OBT con una incidencia de $\geq 1\%$ y en una proporción mayor que pacientes recibiendo placebo + OBT (en los estudios MOTIVATE 1 & MOTIVATE 2 juntos)

Parámetro de Laboratorio	Intervalo de la anormalidad	Grado	CELSENTRI—dos veces al día + OBT N=421 ¹ (%)	OBT solo N=207 (%)
Lipasa	>2xULN – 5xULN	3	10/171 (5.8)	9/93 (9.7)
	>5xULN	4	3/173 (1.7)	0/93 (0)
Recuento absoluto de neutrófilos	0.5-0.75 x10 ³ /mm ³	3	13/420 (3.1)	6/207 (2.9)
	<0.5 x10 ³ /mm ³	4	5/420 (1.2)	0/207 (0)
Bilirrubina	>2.5xULN – 5xULN	3	24/421 (5.7)	10/207 (4.8)
	>5xULN	4	4/421 (1.0)	3/207 (1.4)
AST	>5xULN – 10xULN	3	19/421 (4.5)	7/207 (3.4)
	>10xULN	4	6/421 (1.4)	1/207 (0.5)

1Porcentajes basados en el total de pacientes evaluados para cada parámetro de laboratorio

ULN=límite superior de la normalidad (por sus siglas en inglés)

Los estudios MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2 se abrieron después de la visita de la semana 48 del último paciente enrolado, así los pacientes elegibles pudieron cambiar a la extensión en fase abierta con MVC BID hasta la semana 96. Se completó una fase observacional subsecuente hasta los 5 años para evaluar la incidencia de Objetivos de Seguridad a Largo Plazo/Objetivos Selectos (LTS/SE por sus siglas en Inglés) incluyendo muerte, eventos definitorios de SIDA, insuficiencia hepática, IM/isquemia cardiaca, malignidades, rabdomiolisis y otros eventos infecciosos graves bajo tratamiento con MVC. La incidencia de esos objetivos selectos fue consistente con los datos de la semana 96.

Pacientes – que no habían recibido tratamiento previamente

La Tabla 6 y la Tabla 7 resumen reacciones adversas y anormalidades en las pruebas de laboratorio del estudio MERIT Fase III en pacientes que no habían recibido tratamiento previo.

Tabla 6 Reacciones adversas de intensidad moderada o mayor ocurriendo en pacientes que no había recibido tratamiento previo recibiendo 300 mg de CELSENTRI dos veces al día con una incidencia de ≥1% (MERIT)

Página 217 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Común
Trastornos del metabolismo y de la alimentación	Anorexia	Común
Trastornos psiquiátricos	Depresión, sueños anormales, insomnio	Común
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, somnolencia	Común
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náusea, diarrea, vómito	Común
Trastornos hepatobiliares	ALT incrementada, AST incrementada	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de cuello	Común
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fatiga, astenia	Común

Anormalidades de laboratorio en pacientes adultos que no habían recibido tratamiento previamente

Tabla 7 Anormalidades en las pruebas de laboratorio clínicamente significativas Grado 3 o 4 (criterio ACTG) reportadas en pacientes que no habían recibido tratamiento, recibiendo 300 mg de CELSENTRI dos veces al día con una incidencia de $\geq 1\%$ (MERIT)

Parámetro de laboratorio	Intervalo de anormalidad	Grado	CELSENTRI 300 mg dos veces al día N=360 ¹ (%)	Efavirenz 600 mg una vez al día N=361 ¹ (%)
ALT	>5.0xULN - 10.0xULN	3	11/353 (3.1)	12/350 (3.4)
	>10.0xULN	4	3/353 (0.8)	2/350 (0.6)
AST	>5.0xULN - 10.0xULN	3	8/353 (2.3)	12/350 (3.4)
	>10.0xULN	4	6/353 (1.7)	2/350 (0.6)



Creatina cinasa	>10.0xULN - 20.0xULN	3	10/353 (2.8)	11/350 (3.1)
	20.0xULN	4	4/353 (1.1)	6/350 (1.7)
Amilasa sérica	>2.0xULN - 5.0xULN	3	14/352 (4.0)	20/350 (5.7)
	>5.0xULN	4	1/352 (0.3)	1/350 (0.3)
Hemoglobina	6.5 - 6.9 g/dL	3	2/352 (0.6)	2/350(0.6)
	<6.5 g/dL	4	8/352 (2.3)	6/350 (1.7)
Recuento absoluto de neutrófilos	500 - 749 /mm ³	3	15/352 (4.3)	14/349 (4.0)
	<500/mm ³	4	5/352 (1.4)	3/349 (0.9)

Porcentajes basados en el total de pacientes evaluados para cada parámetro de laboratorio

ULN: Límite superior de la normalidad

Otras reacciones adversas clínicamente significativas, de intensidad moderada o superior ocurrieron en menos de 1% de los pacientes adultos recibiendo Celsentri en estudios Fase 2b/3 incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson.

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave, pueden surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales al momento de iniciar la terapia antirretroviral combinada (CART).

Durante la fase de extensión abierta del estudio, cuando se abrió después de la última visita del último paciente en la semana 96, los sujetos pudieron ser elegibles para continuar el tratamiento con el mismo medicamento que habían recibido durante el estudio al que habían sido randomizados. Los resultados de Seguridad a la semana 240 fueron consistentes con aquellos observados a la semana 96.

Información post comercialización



Muy ocasionalmente, se han reportado, reacciones de hipersensibilidad severas. Estas incluyeron eritema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), reacciones cutáneas severas (SJS y TEN) así como hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas.

En casos raros, se ha reportado hipotensión postural que puede resultar en síncope.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión PDS18 / IPI06 de 21 julio de 2017**
- **Información para prescribir versión PDS18 / IPI06 de 21 julio de 2017**

Nueva dosificación:

Dosis y Administración

La terapia debe ser iniciada por un médico con experiencia en el manejo de infección por VIH.

Al iniciar la terapia con Celsentri deberán considerarse los siguientes puntos:

- Para el uso apropiado de Celsentri se requiere de una prueba de tropismo, utilizando un ensayo con validación y sensibilidad apropiadas (referirse a Advertencias y Precauciones).
- No se recomienda el uso de Celsentri en pacientes con VIH-1 con tropismo CXCR4 o dual/mixto, dado que no se demostró su eficacia en un estudio fase 2 en este grupo de pacientes- Celsentri puede tomarse con o sin alimentos.

Adultos

La dosis recomendada de Celsentri es de 150 mg, 300 mg o 600 mg dos veces al día dependiendo de las interacciones con la terapia concomitante antirretroviral y con otros medicamentos (referirse a la Tabla 2 e Interacciones).

Tabla 2 Régimen de Dosificación Recomendado en Adultos



Medicamentos concomitantes	Dosis de <i>CELSENTRI</i> recomendada
Inhibidores potentes del CYP3A (con o sin un inductor del CYP3A) incluyendo, pero no limitándose a: • Delavirdina, reforzado con elvitegravir • ketoconazol, itraconazol, claritromicina • otros inhibidores potentes del CYP3A (e.j., nefazodona, telitromicina) • inhibidores de la proteasa (excepto tipranavir/ritonavir) • boceprevir, telaprevir	150 mg dos veces al día
Inductores potentes del CYP3A (sin un inhibidor potente del CYP3A) incluyendo, pero no limitándose a: • carbamezepina, fenobarbital, y fenitoína • efavirenz • etravirina • rifampicina	600 mg dos veces al día
Otros medicamentos concomitantes que no sean inhibidores potentes del CYP3A o inductores potentes del CYP3A, incluyendo: • todos los NRTIs • enfuvirtida • nevirapina • raltegravir • tipranavir/ritonavir	300 mg dos veces al día

Niños y Adolescentes

La seguridad y eficacia del uso de maraviroc en niños menores de 18 años de edad no ha sido establecida. Por lo tanto, no se recomienda su uso en niños.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia en pacientes mayores de 65 años de edad es limitada; por lo tanto, deberá ejercerse precaución cuando se administre Celsentri a pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Se recomienda la dosificación una vez al día en pacientes adultos con insuficiencia renal que estén recibiendo inhibidores potentes de la CYP3A4 como:

- Inhibidores de la proteasa (excepto tipranavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir) (ver Tabla 2)

- Boceprevir, telaprevir
- Delavirdina, reforzado con elvitegravir
- Ketoconazol, itraconazol, claritromicina, nefazodona, telitromicina.

Celsentri deberá usarse con precaución en pacientes adultos con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min) que estén recibiendo inhibidores potentes de la CYP3A.

Celsentri debe dosificarse cada 24 horas en pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina < 80 mL/min), incluyendo pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) que requieran diálisis, que estén recibiendo Celsentri en combinación con inhibidores potentes de la CYP3A. Estas recomendaciones de dosificación se basan en información de un estudio de insuficiencia renal (referirse a la Farmacocinética) además de en el modelado de información farmacocinética en sujetos con varios grados de insuficiencia renal.

No se requiere de un ajuste de dosis para los pacientes adultos con insuficiencia renal, incluyendo pacientes con ESRD, que requieran de diálisis y no estén recibiendo un inhibidor potente de la CYP3A en combinación con Celsentri. La Tabla 2 a continuación proporciona normas para el ajuste del intervalo de dosificación.

Tabla 2 Ajustes de la dosis y del intervalo para pacientes adultos con insuficiencia renal.

Intervalo de dosificación de maraviroc recomendado	Depuración de creatinina < 80 mL/min*
Si se administra sin inhibidores potentes de la CYP3A o si se coadministra con tipranavir/ritonavir	No se requiere de un ajuste del intervalo (300 mg de maraviroc cada 12 horas)
Si se coadministra con fosamprenavir/ritonavir	150 mg de maraviroc cada 12 horas
Si se coadministra con inhibidores potentes de la CYP3A, e.j. saquinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, ketoconazol, boceprevir, telaprevir	150 mg de maraviroc cada 24 horas

*Incluyendo sujetos con ESRD que requieran diálisis

Insuficiencia hepática



La información limitada en pacientes adultos con insuficiencia hepática leve a moderada demostró un pequeño incremento en la Cmax de Celsentri, sugiriendo que no se requiere de un ajuste de la dosis. Sin embargo, maraviroc debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas precauciones y advertencias:

Seguridad hepática

Se ha observado un incremento en las reacciones adversas hepáticas con Celsentri durante los estudios con sujetos adultos con infección por VIH que ya habían recibido tratamiento, a pesar de que no existió un incremento global en el Grado 3/4 de ACTG de las anormalidades en las pruebas de función hepática (referirse a Reacciones Adversas). Existieron menos casos de trastornos hepatobiliares reportados en pacientes que no habían recibido tratamiento previo y que se encontraban en tratamiento con CELSENTRI que en pacientes que se encontraban bajo efavirenz pero la incidencia global de eventos adversos hepáticos y el Grado 3/4 para anormalidades en las pruebas de función hepática en pacientes que no habían recibido tratamiento previo fue similar entre Celsentri y efavirenz.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas en asociación con Celsentri. Deberá considerarse poderosamente la discontinuación de Celsentri en cualquier paciente con signos o síntomas de hepatitis aguda, en particular si se sospecha de hipersensibilidad relacionada con el fármaco o en pacientes con incremento en las transaminasas hepáticas combinado con rash u otros síntomas sistémicos de una potencial hipersensibilidad (e.j. rash prurítico, eosinofilia o IgE elevada).

Existe información limitada en pacientes con co- infección de virus hepatitis B y/o C. Deberá ejercerse precaución al tratar estos pacientes. En caso de terapia antiviral concomitante para la hepatitis B y/o C, favor de referirse a la información del producto pertinente para estos medicamentos.

Los pacientes con disfunción hepática pre- existente, incluyendo hepatitis crónica activa, pueden tener una mayor frecuencia de anormalidades en la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deberán ser monitoreados conforme a la práctica estándar.

La seguridad y eficacia de Celsentri no ha sido estudiada específicamente en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Dado que existe una experiencia limitada en pacientes con una función hepática reducida, Celsentri deberá usarse con precaución en esta población.





Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo eventos graves y potencialmente riesgosos para la vida en pacientes tomando Celsentri, en la mayoría de los casos en forma concomitante con otros fármacos asociados con estas reacciones. Estas reacciones estuvieron caracterizadas por aspectos que incluyeron rash, hallazgos constitucionales, y algunas veces disfunción orgánica e insuficiencia hepática. Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (referirse a Reacciones Adversas). Descontinúe el Celsentri y otros agentes sospechosos inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones cutáneas o de hipersensibilidad graves. El retardo en el paro del tratamiento con Celsentri o con otros fármacos sospechosos después del establecimiento del rash puede tener como resultado una reacción que ponga en riesgo la vida. Deberá monitorearse el estado clínico incluyendo a las aminotransferasas hepáticas y la terapia apropiada iniciada.

Seguridad cardiovascular

Utilícese con precaución en pacientes con un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares.

Durante los estudios Fase 3 en pacientes adultos que habían recibido tratamiento previamente, con virus con tropismo CCR5, diez sujetos (1.2%) que recibieron Celsentri (en comparación con uno bajo placebo) presentaron eventos de cardiopatías isquémicas [seis pacientes (1.4%) en el grupo de Celsentri una vez al día y cuatro pacientes (0.9%) en el grupo de dos veces al día]. Estos sujetos generalmente tenían cardiopatías o factores de riesgo cardíacos antes del uso de Celsentri, y la contribución relativa de Celsentri a estos eventos se desconoce.

En el estudio Fase 2b/3 en pacientes que no habían recibido tratamiento previamente, tres sujetos (0.8%) que recibieron CELSENTRI presentaron eventos relacionados con cardiopatías isquémicas y cinco sujetos (1.4%) que recibieron efavirenz presentaron dichos efectos (exposición total 506 y 508 pacientes-año para Celsentri y efavirenz, respectivamente).

Hipotensión Postural

Cuando se administró Celsentri en estudios con voluntarios sanos a dosis más elevadas que la dosis recomendada, se observaron casos de hipotensión postural sintomática con mayor frecuencia que con el placebo. Deberá tenerse precaución cuando se administre Celsentri a pacientes con insuficiencia renal grave, tienen un historial de, o factores de riesgo para, hipotensión postural o

Página 224 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





que estén recibiendo medicamentos concomitantes que se sepa disminuyan la presión sanguínea.

Pacientes con insuficiencia renal grave tratados con inhibidores potentes de la CYP3A o reforzados con inhibidores de la proteasa (PIs) tienen un mayor riesgo de presentar hipotensión postural debido al aumento en las concentraciones de Maraviroc.

Pacientes con padecimientos cardiovasculares concomitantes pueden estar en un riesgo mayor de presentar eventos adversos cardiovasculares disparados por la hipotensión postural.

Insuficiencia Renal

Un estudio evaluó la farmacocinética y seguridad de Celsentri en sujetos adultos con distintos grados de insuficiencia renal en comparación con voluntarios sanos. En este estudio se observaron disminuciones transitorias en la media de la depuración de creatinina en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada así como en los voluntarios sanos que recibieron 150 mg de Celsentri (Frecuencia de dosificación: voluntarios sanos - una vez cada 12 horas; insuficiencia leve - una vez cada 24 horas; insuficiencia moderada - una vez cada 48 horas) y saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día la cual se resolvió con la continuación la dosificación. No existió una relación entre la disminución en la media de la depuración de creatinina, y la creatinina sérica basal media. En general, Celsentri fue bien tolerado en este estudio reportándose más eventos adversos (la mayoría leves) en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada recibiendo Celsentri y saquinavir/ritonavir.

La Tabla 2 proporciona normas para el ajuste de la dosis y/o del intervalo para pacientes adultos con insuficiencia renal con y sin inhibidores potentes de la CYP3A co-administrados.

Síndrome de Reconstitución Inmune

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave al momento del inicio de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), pueden surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y causar condiciones clínicas graves, o deterioro de los síntomas. Normalmente, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses de inicio de la HAART. Ejemplo relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (conocido anteriormente como *Pneumocystis carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio deberá ser evaluado y se deberá iniciar tratamiento cuando sea necesario. También se han reportado trastornos

Página 225 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) ocurriendo en el síndrome de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de presentación es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede ser de presentación atípica.

Tropismo

Celsentri sólo deberá utilizarse si solo es detectable el VIH-1 con tropismo CCR5 (es decir que no se detecten virus con tropismo CXCR4 o dual/mixto) determinado por un método de detección adecuadamente validado y sensible (referirse a Indicaciones, Dosis y Administración y Farmacodinamia). El tropismo viral no puede predecirse a partir del historial de tratamiento o determinarse a partir de muestras almacenadas; sólo puede usarse una muestra fresca del paciente para determinar el tropismo viral.

En pacientes infectados con VIH-1 pueden ocurrir cambios en el tropismo viral a través del tiempo. Por lo tanto, es necesario iniciar la terapia poco después de la prueba de tropismo.

Ajuste de la dosis

Información para Pacientes

Debe advertirse a los pacientes que las terapias antirretrovirales incluyendo a Celsentri no han mostrado evitar el riesgo de transmisión de VIH a los demás mediante contacto sexual o contaminación con sangre. Ellos deben continuar usando las precauciones apropiadas. También deberá informarse a los pacientes que Celsentri no es una cura para la infección por VIH-1.

Nuevas reacciones adversas: Información de estudios clínicos

Adultos

Celsentri ha sido estudiado en 1374 pacientes infectados con VIH-1 que recibieron al menos una dosis de Celsentri durante tres estudios clínicos Fase 3. Esto incluye 426 pacientes que ya habían recibido tratamiento y 360 pacientes que no habían recibido tratamiento anteriormente, quienes recibieron 300 mg (dosis equivalente) dos veces al día y 414 pacientes que ya habían recibido tratamiento y 174 pacientes que no habían recibido tratamiento previamente quienes recibieron 300 mg una vez al día. El perfil de seguridad de Celsentri se basa en 786 pacientes infectados con VIH-1 quienes recibieron 300 mg (dosis

Página 226 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



equivalente) de CELSENTRI dos veces al día. La evaluación de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento se basa en información combinada de dos estudios fase 3 en pacientes adultos a los que ya se había administrado tratamiento (MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2) y un estudio en pacientes adultos que no habían recibido tratamiento previamente (MERIT) en pacientes infectados con VIH-1, con tropismo CCR5.

El índice de discontinuación permanente debida a cualquier reacción adversa fue similar en pacientes que habían recibido el tratamiento previamente, recibiendo Celsentri dos veces al día + tratamiento de base optimizado (OBT por sus siglas en inglés) (3.5%) y aquellos que recibieron OBT exclusivamente (3.3%) e inferior en pacientes que no habían recibido el tratamiento de previamente, recibiendo 300 mg de Celsentri dos veces al día en comparación con aquellos que recibieron efavirenz.

Las reacciones adversas se encuentran enlistadas por clase de sistema orgánico (SOC - por sus siglas en inglés) y frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$) y muy raro ($< 1/10,000$). Las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio presentadas a continuación no están ajustados de acuerdo a la exposición.

Pacientes que ya habían recibido tratamiento

La Tabla 4 y Tabla 5 resumen toda la información del tratamiento doble ciego (dos veces al día=551, placebo=160 pacientes años de exposición) combinada a partir de los estudios Fase 3 MOTIVATE 1 y 2.

Tabla 4 Reacciones adversas de todas las intensidades que ocurrieron entre pacientes que ya habían recibido tratamiento recibiendo 300 mg (dosis equivalente) de CELSENTRI dos veces al día + OBT con una incidencia de $\square$ 1% y en una proporción mayor que los pacientes recibiendo placebo + OBT (en los estudios MOTIVATE 1 & MOTIVATE 2 juntos)



Clase de sistema orgánico	Reacción adversa	Mayor frecuencia
Trastornos metabólicos y de la alimentación	Disminución de peso	Común
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Común
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica, mareo, parestesia, disgeusia, somnolencia	Común
Respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	Común
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento, dispepsia	Común
Trastornos hepatobiliares	Alanino aminotransferasa (ALT) incrementada, aspartato aminotransferasa (AST) incrementada, gama-glutamyltransferasa (GGT) incrementada	Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash, alopecia	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares, dolor de espalda, dolor en las extremidades, creatina fosfoquinasa sanguínea incrementada	Común
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Astenia, fatiga	Común

Anormalidades de laboratorio en pacientes que ya habían recibido tratamiento

Tabla 5 Anormalidades clínicamente significativas Grado 3 o 4 en pruebas de laboratorio (criterio ACTG) reportadas en pacientes que ya habían recibido tratamiento recibiendo CELSENTRI, 300 mg (dosis equivalente) dos veces al día + OBT con una incidencia de $\geq 1\%$ y en una proporción mayor que pacientes recibiendo placebo + OBT (en los estudios MOTIVATE 1 & MOTIVATE 2 juntos)



Parámetro de Laboratorio	Intervalo de la anormalidad	Grado	CELSENTRI—dos veces al día + OBT N=421 ¹ (%)	OBT solo N=207 (%)
Lipasa	>2xULN – 5xULN	3	10/171 (5.8)	9/93 (9.7)
	>5xULN	4	3/173 (1.7)	0/93 (0)
Recuento absoluto de neutrófilos	0.5-0.75 x10 ³ /mm ³	3	13/420 (3.1)	6/207 (2.9)
	<0.5 x10 ³ /mm ³	4	5/420 (1.2)	0/207 (0)
Bilirrubina	>2.5xULN – 5xULN	3	24/421 (5.7)	10/207 (4.8)
	>5xULN	4	4/421 (1.0)	3/207 (1.4)
AST	>5xULN – 10xULN	3	19/421 (4.5)	7/207 (3.4)
	>10xULN	4	6/421 (1.4)	1/207 (0.5)

1Porcentajes basados en el total de pacientes evaluados para cada parámetro de laboratorio

ULN=límite superior de la normalidad (por sus siglas en inglés)

Los estudios MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2 se abrieron después de la visita de la semana 48 del último paciente enrolado, así los pacientes elegibles pudieron cambiar a la extensión en fase abierta con MVC BID hasta la semana 96. Se completó una fase observacional subsecuente hasta los 5 años para evaluar la incidencia de Objetivos de Seguridad a Largo Plazo/Objetivos Selectos (LTS/SE por sus siglas en Inglés) incluyendo muerte, eventos definitorios de SIDA, insuficiencia hepática, IM/isquemia cardiaca, malignidades, rabdomiolisis y otros eventos infecciosos graves bajo tratamiento con MVC. La incidencia de esos objetivos selectos fue consistente con los datos de la semana 96.

Pacientes – que no habían recibido tratamiento previamente

La Tabla 6 y la Tabla 7 resumen reacciones adversas y anormalidades en las pruebas de laboratorio del estudio MERIT Fase III en pacientes que no habían recibido tratamiento previo.

Tabla 6 Reacciones adversas de intensidad moderada o mayor ocurriendo en pacientes que no había recibido tratamiento previo recibiendo 300 mg de CELSENTRI dos veces al día con una incidencia de ≥1% (MERIT)

Página 229 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Clase de sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Común
Trastornos del metabolismo y de la alimentación	Anorexia	Común
Trastornos psiquiátricos	Depresión, sueños anormales, insomnio	Común
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, somnolencia	Común
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náusea, diarrea, vómito	Común
Trastornos hepatobiliares	ALT incrementada, AST incrementada	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de cuello	Común
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fatiga, astenia	Común

Anormalidades de laboratorio en pacientes adultos que no habían recibido tratamiento previamente

Tabla 7 Anormalidades en las pruebas de laboratorio clínicamente significativas Grado 3 o 4 (criterio ACTG) reportadas en pacientes que no habían recibido tratamiento, recibiendo 300 mg de CELSENTRI dos veces al día con una incidencia de $\geq 1\%$ (MERIT)

Parámetro de laboratorio	Intervalo de anormalidad	Grado	CELSENTRI 300 mg dos veces al día N=360 ¹ (%)	Efavirenz 600 mg una vez al día N=361 ¹ (%)
ALT	>5.0xULN - 10.0xULN	3	11/353 (3.1)	12/350 (3.4)
	>10.0xULN	4	3/353 (0.8)	2/350 (0.6)
AST	>5.0xULN - 10.0xULN	3	8/353 (2.3)	12/350 (3.4)
	>10.0xULN	4	6/353 (1.7)	2/350 (0.6)

Página 230 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Creatina cinasa	>10.0xULN - 20.0xULN	3	10/353 (2.8)	11/350 (3.1)
	20.0xULN	4	4/353 (1.1)	6/350 (1.7)
Amilasa sérica	>2.0xULN - 5.0xULN	3	14/352 (4.0)	20/350 (5.7)
	>5.0xULN	4	1/352 (0.3)	1/350 (0.3)
Hemoglobina	6.5 - 6.9 g/dL	3	2/352 (0.6)	2/350(0.6)
	<6.5 g/dL	4	8/352 (2.3)	6/350 (1.7)
Recuento absoluto de neutrófilos	500 - 749 /mm ³	3	15/352 (4.3)	14/349 (4.0)
	<500/mm ³	4	5/352 (1.4)	3/349 (0.9)

Porcentajes basados en el total de pacientes evaluados para cada parámetro de laboratorio

ULN: Límite superior de la normalidad

Otras reacciones adversas clínicamente significativas, de intensidad moderada o superior ocurrieron en menos de 1% de los pacientes adultos recibiendo Celsentri en estudios Fase 2b/3 incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson.

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave, pueden surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales al momento de iniciar la terapia antirretroviral combinada (CART).

Durante la fase de extensión abierta del estudio, cuando se abrió después de la última visita del último paciente en la semana 96, los sujetos pudieron ser elegibles para continuar el tratamiento con el mismo medicamento que habían recibido durante el estudio al que habían sido randomizados. Los resultados de Seguridad a la semana 240 fueron consistentes con aquellos observados a la semana 96.



Información post comercialización

Muy ocasionalmente, se han reportado, reacciones de hipersensibilidad severas. Estas incluyeron eritema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), reacciones cutáneas severas (SJS y TEN) así como hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas.

En casos raros, se ha reportado hipotensión postural que puede resultar en síncope.

3.1.9.12 VIMPAT® SOLUCION PARA INFUSION 200 MG/20 ML

Expediente : 20010106
Radicado : 2016126520 / 2017137352 / 20181087070
Fecha : 04/05/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición:

Cada 20mL de solución inyectable contiene 200mg de Lacosamida

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones: Vimpat® está indicado como

- monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

Contraindicaciones: Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (segundo o tercer grado de bloqueo av). Embarazo, lactancia y menores de 16 años.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución 2018017615 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de efectos adversos



- Inserto Versión Enero 2017 SPC WC500050338 (CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 Modificado CO g2017-027)
- Información para prescribir versión Agosto 2016 (CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 Modificado CO-EC)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.9.17 VOLTAREN® 100 mg SUPOSITORIOS

Expediente : 227029
Radicado : 20181069564
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emitir concepto sobre la posología para el producto de referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la posología para el producto de referencia es la siguiente:

Posología

La recomendación general es adaptar la dosis en función del estado de cada paciente. Para minimizar los efectos adversos, se ha de administrar la dosis más baja que permita controlar los síntomas, durante el menor tiempo posible. No debe administrarse por vía oral, solamente para uso rectal.

Adultos

Se recomienda administrar un supositorio (100 mg) diario al acostarse. Cuando sea necesario, la terapia se puede combinar con tabletas hasta una dosis máxima total de 150 mg de diclofenaco por día.

Pacientes pediátricos

Los supositorios Voltaren 100 mg no son adecuados para niños y adolescentes.



3.1.9.13 VOLTAREN AMPOLLAS 25 mg/mL

Expediente : 20007815

Radicado : 20181069570

Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada ampolla contiene Diclofenaco Sódico 75 mg/3 ml

El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emitir concepto sobre la posología para el producto de referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la posología para el producto de referencia es la siguiente:

Posología y forma de administración

La recomendación general es adaptar la dosis en función del estado de cada paciente. Para minimizar los efectos adversos, se ha de administrar la dosis más baja que permita controlar los síntomas, durante el menor tiempo posible.

Adultos

Las ampollas de Voltaren (administradas im o iv) no se deben administrar por más de dos días; si es necesario, el tratamiento puede continuarse con tabletas o supositorios.

Inyección intramuscular: deben seguirse las siguientes instrucciones para la inyección intramuscular a fin de evitar daños a un nervio u otro tejido en el sitio de la inyección.

Por lo general, la dosis es de una ampolla de 75 mg al día administrada mediante inyección intraglútea profunda en el cuadrante superior externo, usando una técnica aséptica. En casos severos la dosis diaria puede aumentarse excepcionalmente a dos inyecciones de 75 mg separadas por un intervalo de unas cuantas horas (una inyección en cada glúteo). Otra opción consiste en combinar una ampolla de 75 mg con otras formas farmacéuticas de Voltaren (por ejemplo, comprimidos, supositorios) sin superar una dosis diaria máxima total de 150 mg.

Infusión intravenosa:

Voltaren no se debe administrar como una inyección en forma de bolo intravenoso.



Se recomiendan los dos siguientes esquemas posológicos para la solución inyectable de Voltaren:

Tratamiento del dolor postoperatorio moderado a severo: infusión continúa de 75 mg durante un periodo de 30 minutos a 2 horas. Si es necesario, el tratamiento puede repetirse después de 4-6 horas, pero sin que la dosis supere 150 mg en un periodo de 24 horas.

Prevención del dolor postoperatorio: infusión de una dosis de carga de 25 mg a 50 mg después de la intervención quirúrgica durante un periodo de 15 minutos a 1 hora, y luego infusión continua de aproximadamente 5 mg/hora hasta una dosis diaria máxima de 150 mg.

Población pediátrica

Debido a la dosis de Voltarén 75 mg solución inyectable las ampollas no son adecuadas para su uso en niños y en adolescentes.

3.1.9.14 ALNOVADIL 20

Expediente : 20124774
Radicado : 2017036900
Fecha : 17/03/2017
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.

Composición:

Cada ampolla de 1 mL contiene 20 mcg de Alprostadil.

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicación: Tratamiento de la arteriopatía periférica en estadios III Y IV de Fontaine, cuando no es posible un tratamiento alternativo o éste es ineficaz.

Solicitud: El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emitir concepto sobre la posología para el producto de referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la posología para el producto de referencia es la siguiente:

Posología



La dosis recomendada es de 40 microgramos cada 12 horas o 60 microgramos cada 24 horas.

Dosis inicial: Los tratamientos se iniciarán a dosis de 40 microgramos cada 12 horas por infusión IV. Cuando la respuesta al tratamiento permita el alta hospitalaria, la dosis pasará a ser de 60 microgramos cada 24 horas por infusión IV.

Poblaciones especiales:

Dosificación en pacientes con función renal alterada:

En pacientes con insuficiencia renal (creatinina > 1,5 mg/dL) el tratamiento deberá iniciarse con 1 ampolla de AlNovadil (equivalente a 20 microgramos de alprostadil) por vía intravenosa durante 2-3 horas, dos veces al día. De acuerdo con la sintomatología, el médico puede aumentar la dosis al cabo de 2-3 días, dependiendo de la condición clínica general, la dosis puede incrementarse hasta la dosis normal. En pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con insuficiencia cardíaca el volumen total de infusión no debe exceder los 50-100 ml/día.

Pacientes de edad avanzada: Se recomienda utilizar la dosis habitual.

Duración del tratamiento: Tras un periodo de 3 semanas de tratamiento el médico debe decidir si el paciente sigue beneficiándose del tratamiento. Si no consigue una respuesta terapéutica positiva, deberá discontinuarse el tratamiento. La duración total del tratamiento, en cualquier caso, no debe superar 4 semanas. La solución debe prepararse inmediatamente antes de la infusión.

3.1.9.15 DACOGEN

Expediente : 19991325
Radicado : 2017160872
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Decitabina 50mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: tratamiento de pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo intermedio-1 y 2 y de alto riesgo, no candidatos a trasplante de médula ósea o a quimioterapia intensiva. Tratamiento de pacientes adultos de 65 y más años con leucemia mieloide aguda (LMA) de novo o secundaria quienes no son candidatos para quimioterapia de inducción estándar de reciente diagnóstico, de acuerdo con la clasificación de la OMS.



Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la dicitabina o alguno de los excipientes. Embarazo y Lactancia

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Advertencias y precauciones.
- Modificación de Posología.
- Modificación de Interacciones.
- Modificación de Reacciones Adversas.
- Inserto para el usuario e información para prescribir versión: septiembre 24, 2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.9.16 DIPROSPAN® INYECTABLE JERINGA PRELLENADA

Expediente : 226529
Radicado : 2017149399 / 20181184782
Fecha : 11/09/2018
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada jeringa prellenada por 1 mL contiene 50mg de dipropionato de betametasona equivalente a betametasona + 2mg de fosfato disódico de betametasona equivalente a betametasona.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Terapia corticosteroide

Contraindicaciones:

Infecciones fúngicas sistémicas, osteoporosis grave, psicosis o antecedentes de las mismas.



Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave. Diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa a menos que se utilicen drogas quimioterápicas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir versión 08-2017a

Nueva dosificación:

Agitar antes de usar.

La dosis es variable y debe ajustarse a las necesidades del paciente individual, en base a la condición tratada, su gravedad y la respuesta clínica del paciente.

Posología

La dosis debe ser lo más baja posible y el período de administración lo más corto posible.

La dosis inicial debe mantenerse o ajustarse hasta que se obtenga una respuesta satisfactoria. Si, después de un tiempo razonable, no se observa una respuesta clínica satisfactoria, se debe interrumpir el tratamiento mediante una reducción gradual de la dosis de Diprosan® y elegir otro tratamiento adecuado.

En caso de respuesta positiva, se puede determinar la dosis de mantenimiento adecuada disminuyendo gradualmente la dosis inicial en pequeños pasos a intervalos adecuados, hasta que se alcance la dosis más baja que proporcione una respuesta clínica adecuada.

Método de Administración

Diprosan® no puede usarse para administración intravenosa o subcutánea.

Administración sistémica



Para el tratamiento sistémico, el tratamiento de la mayoría de las condiciones se inicia con la inyección de 1 a 2 mL y se repite si es necesario. El producto se administra por inyección intramuscular profunda (IM) en la nalga. La dosis y la frecuencia de administración dependen de la gravedad del estado del paciente y de la respuesta al tratamiento. Al principio, puede ser necesario administrar 2 mL durante una enfermedad crítica, como el lupus eritematoso sistémico o el estado asmático, que se ha aliviado con medidas apropiadas para salvar vidas.

Varias enfermedades dermatológicas responden bien a una inyección IM de 1 mL de Diprospan®, que puede repetirse dependiendo de cómo responda el trastorno.

En los trastornos respiratorios, se ha obtenido alivio de los síntomas unas pocas horas después de una inyección de Diprospan® IM. El control eficaz de los síntomas se obtiene con 1 a 2 mL en el caso de asma bronquial, fiebre del heno, bronquitis alérgica y rinitis alérgica.

Para el tratamiento de la bursitis aguda o crónica, se obtienen excelentes resultados con una inyección IM de 1 a 2 mL de Diprospan®, repetido si es necesario.

Administración local

La administración conjunta de un anestésico local rara vez se necesita (la inyección es prácticamente indolora). Si se desea la administración concomitante de un anestésico local, Diprospan® se puede mezclar (en la jeringa, no en el vial) con clorhidrato de lidocaína (1% o 2%), clorhidrato de procaína (1% o 2%) o con un anestésico local similar. anestésico, usando formulaciones que no contienen parabenos. Evite el uso de anestésicos que contengan metilparabeno, propilparabeno, fenol, etc. La dosis requerida de Diprospan® primero se retira del vial a la jeringa. A continuación, se aspira el anestésico local y se agita brevemente la jeringa.

Para la bursitis aguda: (subdeltoide, subacromial y prepatelar)

Una inyección de 1 o 2 mL directamente en la bolsa alivia el dolor y restablece el rango completo de movimiento en cuestión de horas.

Para la bursitis crónica:

Cuando se ha obtenido una respuesta favorable después del tratamiento agudo, la dosis puede reducirse.

Para tendinitis, tenosinovitis y peritendinitis:

Aguda: una sola inyección puede mejorar la condición del paciente.



Crónica: puede ser necesaria la repetición, pero esto depende de la condición del paciente.

Para la artritis reumatoide y la osteoartritis:

Después de la administración intrarticular de 0.5 a 2 mL de Diprospan®, dos a cuatro horas pueden ser suficientes para aliviar el dolor, la inflamación y la rigidez asociados con la artritis reumatoide y la osteoartritis. En la mayoría de los casos, la duración del alivio así obtenido, que varía ampliamente para ambas enfermedades, es de cuatro semanas o más. La inyección intraarticular de Diprospan® es bien tolerada por la articulación y los tejidos periarticulares.

Dosificaciones recomendadas:

Articulaciones grandes (por ejemplo, rodilla, cadera): 1 a 2 mL

Articulaciones promedio (por ejemplo, codo): 0.5 a 1 mL

Articulaciones pequeñas (por ejemplo, mano): 0,25 a 0,5 mL

Para trastornos dermatológicos:

Las condiciones dermatológicas pueden responder a la administración intralesional de Diprospan®. La respuesta de ciertas lesiones no tratadas directamente puede deberse a un ligero efecto sistémico del medicamento.

Se inyectan 0.2 mL/ cm² de Diprospan® por vía intradérmica (no por vía subcutánea) utilizando una jeringa de tuberculina equipada con una aguja de 26 G. La cantidad total inyectada para todos los sitios de inyección no debe exceder 1 mL.

Para los trastornos del pie sensibles a los corticosteroides:

La bursitis bajo un callo se puede superar con dos inyecciones sucesivas de 0,25 mL cada una. Para afecciones como hallux rigidus (deformidad de flexión del dedo gordo del pie), varo del quinto dedo del pie (desviación hacia dentro del quinto dedo del pie) y artritis gotosa aguda, el inicio del alivio puede ocurrir rápidamente. Una jeringa de tuberculina equipada con una aguja de 25 G 1.9 cm es adecuada para la mayoría de las inyecciones en el pie.

Dosis recomendadas a intervalos de aproximadamente una semana:

Bursitis Debajo un callo: 0.25 a 0.5 mL
 Debajo de un espolón calcáneo: 0.5 mL
 Debajo de un hallux rigidus: 0.5 mL
 En un varo del quinto dedo: 0.5 mL

Quiste sinovial: 0,25 a 0,5 mL

Metatarsalgia de Morton: 0,25 a 0,5 mL

Tenosinovitis: 0.5 mL

Periostitis del cuboides: 0.5 mL



Artritis gotosa aguda: 0.5 a 1 mL

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones y Advertencias

Infecciones fúngicas sistémicas, reacciones de sensibilidad a betametasona, otros corticosteroides o a cualquier componente de este producto.

Tuberculosis activa, Púrpura trombocitopénica idiopática, hipotiroidismo, cirrosis, herpes simple ocular, inestabilidad emocional o tendencias psicóticas, colitis ulcerosa inespecífica, si hay una probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piogénica, diverticulitis, anastomosis intestinal fresca, úlcera péptica activa o latente, insuficiencia renal, hipertensión, osteoporosis y miastenia gravis.

Precauciones

Diprosan® Inyectable no es para uso intravenoso.

Eventos neurológicos serios, algunos que resultaron en muerte, se han reportado con la inyección epidural de corticosteroides. Los eventos específicos reportados incluyen, pero no se limitan a, infarto de la médula espinal, paraplejía, cuadriplejía, ceguera cortical, y apoplejía. Estos eventos neurológicos serios se han reportado con o sin el uso de fluoroscopia. La seguridad y efectividad de la administración epidural de corticosteroides no se ha establecido, y los corticosteroides no están aprobados para este uso.

Casos raros de reacciones anafilactoides con posibilidad de shock han ocurrido en pacientes que recibieron terapia con corticosteroides parenterales. Se deben tomar medidas preventivas apropiadas en pacientes que tienen historia de alergia a los corticoesteroides.

Una técnica aséptica estricta es obligatoria en el uso de Diprosan® Suspensión.

Diprosan® Inyectable se debe administrar por vía intramuscular con precaución a pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática.

Las inyecciones IM de corticosteroides se deben administrar profundas en las grandes masas musculares para evitar la atrofia local del tejido.

La administración en tejido blando, intralesional e intraarticular de un corticosteroide puede producir efectos sistémicos como también locales.



El examen de cualquier líquido articular presente es necesario para excluir un proceso séptico. Se debe evitar la inyección local en una articulación infectada previamente. Un aumento marcado en el dolor e hinchazón local, restricción adicional del movimiento articular, fiebre y malestar son sugestivos de artritis séptica. Si el diagnóstico de sepsis se confirma, se debe instaurar una terapia antimicrobiana apropiada.

Los corticosteroides no se deben inyectar en articulaciones inestables, áreas infectadas o espacios intervertebrales. Inyecciones repetidas en articulaciones con osteoartritis pueden aumentar la destrucción articular. Evite inyectar corticosteroides directamente en la masa de los tendones porque ha resultado la aparición tardía de la ruptura del tendón.

Después de la terapia con corticosteroide intraarticular, el paciente debe tener cuidado de evitar el sobreuso de la articulación en la cual se ha obtenido un beneficio sintomático.

Con terapia corticosteroide a largo plazo, la transferencia de la administración parenteral a la oral se debe considerar después de sopesar los beneficios y riesgos potenciales.

Se pueden requerir ajustes de la dosis con la remisión o exacerbación del proceso de la enfermedad, la respuesta individual del paciente a la terapia y exposición del paciente al estrés emocional o físico tal como una infección seria, cirugía o lesión. El monitoreo puede ser necesario hasta por un año después de la cesación de la terapia de corticosteroides a largo plazo o en altas dosis.

Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección, y nuevas infecciones pueden aparecer durante su uso. Cuando se utilizan corticosteroides, puede ocurrir una disminución en la resistencia e incapacidad de localizar la infección.

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas subcapsulares posteriores (especialmente en niños), glaucoma con posible daño a los nervios ópticos, y puede aumentar las infecciones oculares secundarias debido a hongos o virus.

Dosis promedio o grandes de corticosteroides pueden causar la elevación de la presión sanguínea, retención de sal y agua, y aumento en la excreción de potasio. Es menos probable que estos efectos ocurran con los derivados sintéticos excepto cuando se utilizan en grandes dosis. Se puede considerar la restricción de sal en la





dieta y el suplemento de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

Mientras se encuentran en terapia con corticosteroides, los pacientes no se deben vacunar contra viruela. Otros procedimientos de inmunización no se deben emprender en pacientes que reciben corticosteroides, especialmente altas dosis, debido a los posibles riesgos de complicaciones neurológicas y la falta de respuesta de anticuerpos. Sin embargo, procedimientos de inmunización se pueden emprender en pacientes que reciben corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, para la enfermedad de Addison.

Se les debe advertir a los pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides que deben evitar la exposición a la varicela o sarampión y, si ha habido exposición, buscar asesoría médica. Esto es de particular importancia en niños.

La terapia de corticosteroides en la tuberculosis activa se debe limitar a esos casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales se utiliza el corticosteroide para el manejo en asociación con un régimen de antituberculosos apropiado.

Si los corticosteroides están indicados en pacientes con tuberculosis latente o reactividad a la tuberculina, una observación minuciosa es necesaria debido a que puede ocurrir la reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada de corticosteroides, los pacientes deben recibir quimioprofilaxis. Si se utiliza rifampina en un programa quimioproláctico, se debe considerar su efecto de aumento en la depuración hepática metabólica de los corticosteroides; se puede requerir el ajuste de la dosis del corticosteroide.

Se debe utilizar la dosis más baja posible del corticosteroide para controlar la condición bajo tratamiento; cuando la reducción de la dosis es posible, ésta debe ser gradual.

Insuficiencia adrenocortical secundaria inducida por medicamento puede resultar por un retiro muy rápido del corticosteroide y se puede minimizar por la reducción gradual de la dosis. Dicha insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de la discontinuación de la terapia; por lo tanto, si ocurre estrés durante ese periodo, se debe reinstaurar la corticoterapia. Si el paciente ya está recibiendo corticosteroides, tal vez se tenga que aumentar la dosis. Debido a que se puede afectar la secreción mineralocorticoides, se debe administrar sal y/o un mineralocorticoides de forma concurrente.





El efecto corticosteroide se aumenta en pacientes con hipotiroidismo o en aquellos con cirrosis.

El uso cauteloso de corticosteroides se recomienda en pacientes con herpes simple ocular debido a una posible perforación de la córnea.

Pueden aparecer desequilibrios psíquicos con la terapia de corticosteroides. La inestabilidad emocional o tendencias psicóticas existentes se pueden agravar por los corticosteroides.

Se deben utilizar los corticosteroides con precaución en: colitis ulcerativa no específica, si existe una probabilidad de perforación inminente, absceso, u otra infección piogénica; diverticulitis; anastomosis intestinales recientes; úlcera péptica activa o latente; insuficiencia renal; hipertensión; osteoporosis; y miastenia gravis.

Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides son dependientes de la dosis, tamaño y duración del tratamiento, se debe hacer una decisión de riesgo/beneficio con cada paciente.

Dado que la administración de corticosteroides pueden alterar los índices de crecimiento e inhibir la producción de corticosteroides endógenos en infantes y niños, se debe seguir cuidadosamente el crecimiento y desarrollo de estos pacientes que reciben terapia prolongada.

La alteración visual puede ser reportada con uso sistémico y tópico (incluyendo, intranasal, inhalado e intraocular) de corticosteroides. Si un paciente se presenta con síntomas tales como visión borrosa u otras alteraciones visuales, el paciente debe ser considerado para remisión a un oftalmólogo para la evaluación de posibles causas de alteraciones visuales que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR, por sus siglas en inglés) que han sido reportados después del uso de corticoides sistémicos y tópicos.

Nuevas reacciones adversas:

Alteraciones de líquidos y electrolitos

Retención de sodio, pérdida de potasio, alcalosis hipocalémica; retención de líquidos; insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes susceptibles; hipertensión.

Musculoesqueléticas

Debilidad muscular, miopatía corticosteroide, pérdida de masa muscular; empeoramiento de los síntomas miasténicos en miastenia gravis; osteoporosis;

Página 244 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fracturas de compresión vertebral; necrosis aséptica de las cabezas femoral y humeral, fractura patológica de los huesos largos; ruptura de tendón; inestabilidad articular (por inyecciones intraarticulares repetidas).

Gastrointestinales

Hipo; úlcera péptica con posible perforación y hemorragia posterior; pancreatitis; distensión abdominal; esofagitis ulcerativa.

Dermatológicas

Cicatrización alterada de heridas, atrofia de la piel, piel delgada y frágil; petequias y equimosis; eritema facial; aumento en la sudoración; reacciones suprimidas a las pruebas de piel; reacciones tales como dermatitis alérgica, urticaria, edema angioneurótico.

Neurológicas

Convulsiones; aumento de la presión intracraneal con papiledema (pseudotumor cerebri) usualmente después del tratamiento; vértigo; dolor de cabeza.

Endocrinas

Irregularidades menstruales; desarrollo de estado cushingoide; supresión del crecimiento intrauterino o de la infancia; falta de respuesta adrenocortical y pituitaria secundaria, particularmente en tiempos de estrés, como en trauma, cirugía o enfermedad; disminución de la tolerancia a carbohidratos, manifestaciones de la diabetes mellitus latente, aumento en los requerimientos de insulina o agentes hipoglicémicos en diabéticos.

Oftálmicas

Catarata subcapsular posterior; aumento en la presión intraocular, glaucoma; exoftalmos, visión borrosa.

Metabólicas

Equilibrio de nitrógeno negativo debido al catabolismo proteico.

Psiquiátricas

Euforia, cambios de humor; depresión severa hasta manifestaciones psicóticas francas; cambios de personalidad; insomnio.

Otras

Reacciones anafilactoides o de hipersensibilidad e hipotensivas o tipo shock.

Reacciones adversas adicionales relacionadas con la terapia corticosteroide parenteral incluyen casos raros de ceguera asociada con la terapia intralesional



alrededor de la cara y cabeza, hiperpigmentación o hipopigmentación, atrofia subcutánea y cutánea, absceso estéril, llamada post-inyección (después del uso intraarticular) y artropatía tipo charcot.

Nuevas interacciones:

Interacciones farmacológicas

Los corticoesteroides (incluida la betametasona) son metabolizados por CYP3A4.

El uso concurrente del fenobarbital, fenitoina, rifampina o efedrina puede aumentar el metabolismo de los corticosteroides, reduciendo sus efectos terapéuticos.

Los pacientes que reciben un corticosteroide y un estrógeno se deben observar debido a los excesivos efectos del corticosteroide.

La coadministración con inhibidores fuertes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir, productos que contienen cobicistato) puede conducir a un aumento de la exposición a los corticosteroides y, por lo tanto, a un potencial aumento del riesgo de efectos secundarios por corticosteroides sistémicos. Debe considerarse el beneficio de la coadministración versus el riesgo potencial de los efectos sistémicos de los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes deben ser monitorizados por los efectos secundarios de los mismos.

El uso concurrente de los corticosteroides con diuréticos reductores del potasio puede mejorar la hipocalcemia. El uso concurrente de corticosteroides con glicósidos cardíacos puede aumentar la posibilidad de arritmias o la toxicidad de digitálicos asociados con la hipocalcemia. Los corticosteroides pueden aumentar la reducción del potasio causada por la anfotericina B. En todos los pacientes que toman cualquiera de estas combinaciones de terapia farmacológica, se deben monitorear de cerca las determinaciones de electrolitos séricos, particularmente los niveles de potasio.

El uso concurrente de corticosteroides con anticoagulantes tipo cumarina puede aumentar o disminuir los efectos del anticoagulante, requiriendo posiblemente el ajuste en la dosis.

Los efectos combinados de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o alcohol con glucocorticoides puede resultar en un aumento en la ocurrencia o severidad de la ulceración gastrointestinal.

Los corticosteroides pueden disminuir las concentraciones del salicilato sanguíneo.



El ácido acetil salicílico se debe utilizar con cautela en asociación con los corticosteroides en la hipoprotrombinemia.

Los ajustes en la dosificación de un medicamento antidiabético pueden ser necesarios cuando se administran corticosteroides a diabéticos.

La terapia concomitante con glucocortisteroides puede inhibir la respuesta a la somatotropina

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir versión 08-2017a

Nueva dosificación:

Agitar antes de usar.

La dosis es variable y debe ajustarse a las necesidades del paciente individual, en base a la condición tratada, su gravedad y la respuesta clínica del paciente.

Posología

La dosis debe ser lo más baja posible y el período de administración lo más corto posible.

La dosis inicial debe mantenerse o ajustarse hasta que se obtenga una respuesta satisfactoria. Si, después de un tiempo razonable, no se observa una respuesta clínica satisfactoria, se debe interrumpir el tratamiento mediante una reducción gradual de la dosis de Diprospan® y elegir otro tratamiento adecuado.

En caso de respuesta positiva, se puede determinar la dosis de mantenimiento adecuada disminuyendo gradualmente la dosis inicial en pequeños pasos a intervalos adecuados, hasta que se alcance la dosis más baja que proporcione una respuesta clínica adecuada.



Método de Administración

Diprosan® no puede usarse para administración intravenosa o subcutánea.

Administración sistémica

Para el tratamiento sistémico, el tratamiento de la mayoría de las condiciones se inicia con la inyección de 1 a 2 mL y se repite si es necesario. El producto se administra por inyección intramuscular profunda (IM) en la nalga. La dosis y la frecuencia de administración dependen de la gravedad del estado del paciente y de la respuesta al tratamiento. Al principio, puede ser necesario administrar 2 mL durante una enfermedad crítica, como el lupus eritematoso sistémico o el estado asmático, que se ha aliviado con medidas apropiadas para salvar vidas.

Varias enfermedades dermatológicas responden bien a una inyección IM de 1 mL de Diprosan®, que puede repetirse dependiendo de cómo responda el trastorno.

En los trastornos respiratorios, se ha obtenido alivio de los síntomas unas pocas horas después de una inyección de Diprosan® IM. El control eficaz de los síntomas se obtiene con 1 a 2 mL en el caso de asma bronquial, fiebre del heno, bronquitis alérgica y rinitis alérgica.

Para el tratamiento de la bursitis aguda o crónica, se obtienen excelentes resultados con una inyección IM de 1 a 2 mL de Diprosan®, repetido si es necesario.

Administración local

La administración conjunta de un anestésico local rara vez se necesita (la inyección es prácticamente indolora). Si se desea la administración concomitante de un anestésico local, Diprosan® se puede mezclar (en la jeringa, no en el vial) con clorhidrato de lidocaína (1% o 2%), clorhidrato de procaína (1% o 2%) o con un anestésico local similar. anestésico, usando formulaciones que no contienen parabenos. Evite el uso de anestésicos que contengan metilparabeno, propilparabeno, fenol, etc. La dosis requerida de Diprosan® primero se retira del vial a la jeringa. A continuación, se aspira el anestésico local y se agita brevemente la jeringa.

Para la bursitis aguda: (subdeltoide, subacromial y prepatelar)

Una inyección de 1 o 2 mL directamente en la bolsa alivia el dolor y restablece el rango completo de movimiento en cuestión de horas.



Para la bursitis crónica:

Cuando se ha obtenido una respuesta favorable después del tratamiento agudo, la dosis puede reducirse.

Para tendinitis, tenosinovitis y peritendinitis:

Aguda: una sola inyección puede mejorar la condición del paciente.

Crónica: puede ser necesaria la repetición, pero esto depende de la condición del paciente.

Para la artritis reumatoide y la osteoartritis:

Después de la administración intrarticular de 0.5 a 2 mL de Diprospan®, dos a cuatro horas pueden ser suficientes para aliviar el dolor, la inflamación y la rigidez asociados con la artritis reumatoide y la osteoartritis. En la mayoría de los casos, la duración del alivio así obtenido, que varía ampliamente para ambas enfermedades, es de cuatro semanas o más. La inyección intraarticular de Diprospan® es bien tolerada por la articulación y los tejidos periarticulares.

Dosificaciones recomendadas:

Articulaciones grandes (por ejemplo, rodilla, cadera): 1 a 2 mL

Articulaciones promedio (por ejemplo, codo): 0.5 a 1 mL

Articulaciones pequeñas (por ejemplo, mano): 0,25 a 0,5 mL

Para trastornos dermatológicos:

Las condiciones dermatológicas pueden responder a la administración intralesional de Diprospan®. La respuesta de ciertas lesiones no tratadas directamente puede deberse a un ligero efecto sistémico del medicamento.

Se inyectan 0.2 mL/ cm² de Diprospan® por vía intradérmica (no por vía subcutánea) utilizando una jeringa de tuberculina equipada con una aguja de 26 G. La cantidad total inyectada para todos los sitios de inyección no debe exceder 1 mL.

Para los trastornos del pie sensibles a los corticosteroides:

La bursitis bajo un callo se puede superar con dos inyecciones sucesivas de 0,25 mL cada una. Para afecciones como hallux rigidus (deformidad de flexión del dedo gordo del pie), varo del quinto dedo del pie (desviación hacia dentro del quinto dedo del pie) y artritis gotosa aguda, el inicio del alivio puede ocurrir rápidamente. Una jeringa de tuberculina equipada con una aguja de 25 G 1.9 cm es adecuada para la mayoría de las inyecciones en el pie.

Dosis recomendadas a intervalos de aproximadamente una semana:



Bursitis **Debajo un callo: 0.25 a 0.5 mL**
 Debajo de un espolón calcáneo: 0.5 mL
 Debajo de un hallux rigidus: 0.5 mL
 En un varo del quinto dedo: 0.5 mL

Quiste sinovial: 0,25 a 0,5 mL

Metatarsalgia de Morton: 0,25 a 0,5 mL

Tenosinovitis: 0.5 mL

Periostitis del cuboides: 0.5 mL

Artritis gotosa aguda: 0.5 a 1 mL

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones y Advertencias

Infecciones fúngicas sistémicas, reacciones de sensibilidad a betametasona, otros corticosteroides o a cualquier componente de este producto.

Tuberculosis activa, Púrpura trombocitopénica idiopática, hipotiroidismo, cirrosis, herpes simple ocular, inestabilidad emocional o tendencias psicóticas, colitis ulcerosa inespecífica, si hay una probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piogénica, diverticulitis, anastomosis intestinal fresca, úlcera péptica activa o latente, insuficiencia renal, hipertensión, osteoporosis y miastenia gravis.

Precauciones

Diprosan® Inyectable no es para uso intravenoso.

Eventos neurológicos serios, algunos que resultaron en muerte, se han reportado con la inyección epidural de corticosteroides. Los eventos específicos reportados incluyen, pero no se limitan a, infarto de la médula espinal, paraplejía, cuadriplejía, ceguera cortical, y apoplejía. Estos eventos neurológicos serios se han reportado con o sin el uso de fluoroscopia. La seguridad y efectividad de la administración epidural de corticosteroides no se ha establecido, y los corticosteroides no están aprobados para este uso.

Casos raros de reacciones anafilactoides con posibilidad de shock han ocurrido en pacientes que recibieron terapia con corticosteroides parenterales. Se deben tomar medidas preventivas apropiadas en pacientes que tienen historia de alergia a los corticoesteroides.



Una técnica aséptica estricta es obligatoria en el uso de Diprospan® Suspensión.

Diprospan® Inyectable se debe administrar por vía intramuscular con precaución a pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática.

Las inyecciones IM de corticosteroides se deben administrar profundas en las grandes masas musculares para evitar la atrofia local del tejido.

La administración en tejido blando, intralesional e intraarticular de un corticosteroide puede producir efectos sistémicos como también locales.

El examen de cualquier líquido articular presente es necesario para excluir un proceso séptico. Se debe evitar la inyección local en una articulación infectada previamente. Un aumento marcado en el dolor e hinchazón local, restricción adicional del movimiento articular, fiebre y malestar son sugestivos de artritis séptica. Si el diagnóstico de sepsis se confirma, se debe instaurar una terapia antimicrobiana apropiada.

Los corticosteroides no se deben inyectar en articulaciones inestables, áreas infectadas o espacios intervertebrales. Inyecciones repetidas en articulaciones con osteoartritis pueden aumentar la destrucción articular. Evite inyectar corticosteroides directamente en la masa de los tendones porque ha resultado la aparición tardía de la ruptura del tendón.

Después de la terapia con corticosteroide intraarticular, el paciente debe tener cuidado de evitar el sobreuso de la articulación en la cual se ha obtenido un beneficio sintomático.

Con terapia corticosteroide a largo plazo, la transferencia de la administración parenteral a la oral se debe considerar después de sopesar los beneficios y riesgos potenciales.

Se pueden requerir ajustes de la dosis con la remisión o exacerbación del proceso de la enfermedad, la respuesta individual del paciente a la terapia y exposición del paciente al estrés emocional o físico tal como una infección seria, cirugía o lesión. El monitoreo puede ser necesario hasta por un año después de la cesación de la terapia de corticosteroides a largo plazo o en altas dosis.

Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección, y nuevas infecciones pueden aparecer durante su uso. Cuando se utilizan

Página 251 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



corticosteroides, puede ocurrir una disminución en la resistencia e incapacidad de localizar la infección.

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas subcapsulares posteriores (especialmente en niños), glaucoma con posible daño a los nervios ópticos, y puede aumentar las infecciones oculares secundarias debido a hongos o virus.

Dosis promedio o grandes de corticosteroides pueden causar la elevación de la presión sanguínea, retención de sal y agua, y aumento en la excreción de potasio. Es menos probable que estos efectos ocurran con los derivados sintéticos excepto cuando se utilizan en grandes dosis. Se puede considerar la restricción de sal en la dieta y el suplemento de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

Mientras se encuentran en terapia con corticosteroides, los pacientes no se deben vacunar contra viruela. Otros procedimientos de inmunización no se deben emprender en pacientes que reciben corticosteroides, especialmente altas dosis, debido a los posibles riesgos de complicaciones neurológicas y la falta de respuesta de anticuerpos. Sin embargo, procedimientos de inmunización se pueden emprender en pacientes que reciben corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, para la enfermedad de Addison.

Se les debe advertir a los pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides que deben evitar la exposición a la varicela o sarampión y, si ha habido exposición, buscar asesoría médica. Esto es de particular importancia en niños.

La terapia de corticosteroides en la tuberculosis activa se debe limitar a esos casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales se utiliza el corticosteroide para el manejo en asociación con un régimen de antituberculosos apropiado.

Si los corticosteroides están indicados en pacientes con tuberculosis latente o reactividad a la tuberculina, una observación minuciosa es necesaria debido a que puede ocurrir la reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada de corticosteroides, los pacientes deben recibir quimioprofilaxis. Si se utiliza rifampina en un programa quimioprofiláctico, se debe considerar su efecto de aumento en la depuración hepática metabólica de los corticosteroides; se puede requerir el ajuste de la dosis del corticosteroide.





Se debe utilizar la dosis más baja posible del corticosteroide para controlar la condición bajo tratamiento; cuando la reducción de la dosis es posible, ésta debe ser gradual.

Insuficiencia adrenocortical secundaria inducida por medicamento puede resultar por un retiro muy rápido del corticosteroide y se puede minimizar por la reducción gradual de la dosis. Dicha insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de la discontinuación de la terapia; por lo tanto, si ocurre estrés durante ese periodo, se debe reinstaurar la corticoterapia. Si el paciente ya está recibiendo corticosteroides, tal vez se tenga que aumentar la dosis. Debido a que se puede afectar la secreción mineralocorticoides, se debe administrar sal y/o un mineralocorticoides de forma concurrente.

El efecto corticosteroide se aumenta en pacientes con hipotiroidismo o en aquellos con cirrosis.

El uso cauteloso de corticosteroides se recomienda en pacientes con herpes simple ocular debido a una posible perforación de la córnea.

Pueden aparecer desequilibrios psíquicos con la terapia de corticosteroides. La inestabilidad emocional o tendencias psicóticas existentes se pueden agravar por los corticosteroides.

Se deben utilizar los corticosteroides con precaución en: colitis ulcerativa no específica, si existe una probabilidad de perforación inminente, absceso, u otra infección piogénica; diverticulitis; anastomosis intestinales recientes; úlcera péptica activa o latente; insuficiencia renal; hipertensión; osteoporosis; y miastenia gravis.

Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides son dependientes de la dosis, tamaño y duración del tratamiento, se debe hacer una decisión de riesgo/beneficio con cada paciente.

Dado que la administración de corticosteroides pueden alterar los índices de crecimiento e inhibir la producción de corticosteroides endógenos en infantes y niños, se debe seguir cuidadosamente el crecimiento y desarrollo de estos pacientes que reciben terapia prolongada.

La alteración visual puede ser reportada con uso sistémico y tópico (incluyendo, intranasal, inhalado e intraocular) de corticosteroides. Si un paciente se presenta con síntomas tales como visión borrosa u otras alteraciones visuales, el paciente debe ser considerado para remisión a un

Página 253 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





oftalmólogo para la evaluación de posibles causas de alteraciones visuales que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR, por sus siglas en inglés) que han sido reportados después del uso de corticoides sistémicos y tópicos.

Nuevas reacciones adversas:

Alteraciones de líquidos y electrolitos

Retención de sodio, pérdida de potasio, alcalosis hipocalémica; retención de líquidos; insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes susceptibles; hipertensión.

Musculoesqueléticas

Debilidad muscular, miopatía corticosteroide, pérdida de masa muscular; empeoramiento de los síntomas miasténicos en miastenia gravis; osteoporosis; fracturas de compresión vertebral; necrosis aséptica de las cabezas femoral y humeral, fractura patológica de los huesos largos; ruptura de tendón; inestabilidad articular (por inyecciones intraarticulares repetidas).

Gastrointestinales

Hipo; úlcera péptica con posible perforación y hemorragia posterior; pancreatitis; distensión abdominal; esofagitis ulcerativa.

Dermatológicas

Cicatrización alterada de heridas, atrofia de la piel, piel delgada y frágil; petequias y equimosis; eritema facial; aumento en la sudoración; reacciones suprimidas a las pruebas de piel; reacciones tales como dermatitis alérgica, urticaria, edema angioneurótico.

Neurológicas

Convulsiones; aumento de la presión intracraneal con papiledema (pseudotumor cerebri) usualmente después del tratamiento; vértigo; dolor de cabeza.

Endocrinas

Irregularidades menstruales; desarrollo de estado cushingoide; supresión del crecimiento intrauterino o de la infancia; falta de respuesta adrenocortical y pituitaria secundaria, particularmente en tiempos de estrés, como en trauma, cirugía o enfermedad; disminución de la tolerancia a carbohidratos, manifestaciones de la diabetes mellitus latente, aumento en los requerimientos de insulina o agentes hipoglicémicos en diabéticos.



Oftálmicas

Catarata subcapsular posterior; aumento en la presión intraocular, glaucoma; exoftalmos, visión borrosa.

Metabólicas

Equilibrio de nitrógeno negativo debido al catabolismo proteico.

Psiquiátricas

Euforia, cambios de humor; depresión severa hasta manifestaciones psicóticas francas; cambios de personalidad; insomnio.

Otras

Reacciones anafilactoides o de hipersensibilidad e hipotensivas o tipo shock.

Reacciones adversas adicionales relacionadas con la terapia corticosteroide parenteral incluyen casos raros de ceguera asociada con la terapia intralesional alrededor de la cara y cabeza, hiperpigmentación o hipopigmentación, atrofia subcutánea y cutánea, absceso estéril, llamada post-inyección (después del uso intraarticular) y artropatía tipo charcot.

Nuevas interacciones:

Interacciones farmacológicas

Los corticoesteroides (incluida la betametasona) son metabolizados por CYP3A4.

El uso concurrente del fenobarbital, fenitoina, rifampina o efedrina puede aumentar el metabolismo de los corticosteroides, reduciendo sus efectos terapéuticos.

Los pacientes que reciben un corticosteroide y un estrógeno se deben observar debido a los excesivos efectos del corticosteroide.

La coadministración con inhibidores fuertes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir, productos que contienen cobicistato) puede conducir a un aumento de la exposición a los corticosteroides y, por lo tanto, a un potencial aumento del riesgo de efectos secundarios por corticosteroides sistémicos. Debe considerarse el beneficio de la coadministración versus el riesgo potencial de los efectos sistémicos de los



corticosteroides, en cuyo caso los pacientes deben ser monitorizados por los efectos secundarios de los mismos.

El uso concurrente de los corticosteroides con diuréticos reductores del potasio puede mejorar la hipocalcemia. El uso concurrente de corticosteroides con glicósidos cardíacos puede aumentar la posibilidad de arritmias o la toxicidad de digitálicos asociados con la hipocalcemia. Los corticosteroides pueden aumentar la reducción del potasio causada por la anfotericina B. En todos los pacientes que toman cualquiera de estas combinaciones de terapia farmacológica, se deben monitorear de cerca las determinaciones de electrolitos séricos, particularmente los niveles de potasio.

El uso concurrente de corticosteroides con anticoagulantes tipo cumarina puede aumentar o disminuir los efectos del anticoagulante, requiriendo posiblemente el ajuste en la dosis.

Los efectos combinados de los medicamentos antiinflamatorios no esteroidales o alcohol con glucocorticoides puede resultar en un aumento en la ocurrencia o severidad de la ulceración gastrointestinal.

Los corticosteroides pueden disminuir las concentraciones del salicilato sanguíneo.

El ácido acetil salicílico se debe utilizar con cautela en asociación con los corticosteroides en la hipoprotrombinemia.

Los ajustes en la dosificación de un medicamento antidiabético pueden ser necesarios cuando se administran corticosteroides a diabéticos.

La terapia concomitante con glucocorticosteroides puede inhibir la respuesta a la somatotropina.

3.1.9.17. DIPROFOS® INYECTABLE

Expediente : 53393
Radicado : 2017149100 / 20181184777
Fecha : 11/09/2018
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:





Cada ampolla por 1mL contiene 5mg de betametasona dipropionato 6,43 mg equivalente a betametasona base + 2mg de Betametasona fosfato disodico 2,63 mg equivalente a betametasona base

Forma farmacéutica:
Suspensión inyectable

Indicaciones: Terapia corticosteroide.

Contraindicaciones: Infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, hipertensión arterial, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir versión 08-2017a

Nueva dosificación:

Dosificación y administración
Agitar antes de usar.

La dosis es variable y debe ajustarse a las necesidades del paciente individual, en base a la condición tratada, su gravedad y la respuesta clínica del paciente.

Posología

La dosis debe ser lo más baja posible y el período de administración lo más corto posible.

La dosis inicial debe mantenerse o ajustarse hasta que se obtenga una respuesta satisfactoria. Si, después de un tiempo razonable, no se observa una respuesta clínica satisfactoria, se debe interrumpir el tratamiento mediante una reducción gradual de la dosis de diprofos® y elegir otro tratamiento adecuado.



En caso de respuesta positiva, se puede determinar la dosis de mantenimiento adecuada disminuyendo gradualmente la dosis inicial en pequeños pasos a intervalos adecuados, hasta que se alcance la dosis más baja que proporcione una respuesta clínica adecuada.

Método de administración

Diprofos® no puede usarse para administración intravenosa o subcutánea.

Administración sistémica

Para el tratamiento sistémico, el tratamiento de la mayoría de las condiciones se inicia con la inyección de 1 a 2 ml y se repite si es necesario. El producto se administra por inyección intramuscular profunda (im) en la nalga. La dosis y la frecuencia de administración dependen de la gravedad del estado del paciente y de la respuesta al tratamiento. Al principio, puede ser necesario administrar 2 ml durante una enfermedad crítica, como el lupus eritematoso sistémico o el estado asmático, que se ha aliviado con medidas apropiadas para salvar vidas.

Varias enfermedades dermatológicas responden bien a una inyección im de 1 ml de diprofos®, que puede repetirse dependiendo de cómo responda el trastorno.

En los trastornos respiratorios, se ha obtenido alivio de los síntomas unas pocas horas después de una inyección de diprofos® im. El control eficaz de los síntomas se obtiene con 1 a 2 ml en el caso de asma bronquial, fiebre del heno, bronquitis alérgica y rinitis alérgica.

Para el tratamiento de la bursitis aguda o crónica, se obtienen excelentes resultados con una inyección im de 1 a 2 ml de diprofos®, repetido si es necesario.

Administración local

La administración conjunta de un anestésico local rara vez se necesita (la inyección es prácticamente indolora). Si se desea la administración concomitante de un anestésico local, diprofos® se puede mezclar (en la jeringa, no en el vial) con clorhidrato de lidocaína (1% o 2%), clorhidrato de procaína (1% o 2%) o con un anestésico local similar. Anestésico, usando formulaciones que no contienen parabenos. Evite el uso de anestésicos que contengan metilparabeno, propilparabeno, fenol, etc. La dosis requerida de diprofos® primero se retira del vial a la jeringa. A continuación, se aspira el anestésico local y se agita brevemente la jeringa.



Para la bursitis aguda: (subdeltoide, subacromial y prepatelar)

Una inyección de 1 o 2 ml directamente en la bolsa alivia el dolor y restablece el rango completo de movimiento en cuestión de horas.

Para la bursitis crónica:

Cuando se ha obtenido una respuesta favorable después del tratamiento agudo, la dosis puede reducirse.

Para tendinitis, tenosinovitis y peritendinitis:

Aguda: una sola inyección puede mejorar la condición del paciente.

Crónica: puede ser necesaria la repetición, pero esto depende de la condición del paciente.

Para la artritis reumatoide y la osteoartritis:

Después de la administración intrarticular de 0.5 a 2 ml de diprofos®, dos a cuatro horas pueden ser suficientes para aliviar el dolor, la inflamación y la rigidez asociados con la artritis reumatoide y la osteoartritis. En la mayoría de los casos, la duración del alivio así obtenido, que varía ampliamente para ambas enfermedades, es de cuatro semanas o más. La inyección intraarticular de diprofos® es bien tolerada por la articulación y los tejidos periarticulares.

Dosificaciones recomendadas:

Articulaciones grandes (por ejemplo, rodilla, cadera): 1 a 2 ml

Articulaciones promedio (por ejemplo, codo): 0.5 a 1 ml

Articulaciones pequeñas (por ejemplo, mano): 0,25 a 0,5 ml

Para trastornos dermatológicos:

Las condiciones dermatológicas pueden responder a la administración intralesional de diprofos®. La respuesta de ciertas lesiones no tratadas directamente puede deberse a un ligero efecto sistémico del medicamento.

Se inyectan 0.2 ml/ cm² de diprofos® por vía intradérmica (no por vía subcutánea) utilizando una jeringa de tuberculina equipada con una aguja de 26 g. La cantidad total inyectada para todos los sitios de inyección no debe exceder 1 ml.

Para los trastornos del pie sensibles a los corticosteroides:

La bursitis bajo un callo se puede superar con dos inyecciones sucesivas de 0,25 ml cada una. Para afecciones como hallux rigidus (deformidad de flexión del dedo gordo del pie), varo del quinto dedo del pie (desviación hacia dentro del quinto dedo del pie) y artritis gotosa aguda, el inicio del alivio puede ocurrir rápidamente. Una jeringa de tuberculina equipada con una aguja de 25 g 1.9 cm es adecuada para la mayoría de las inyecciones en el pie.



Dosis recomendadas a intervalos de aproximadamente una semana:

Bursitis debajo un callo: 0.25 a 0.5 ml
 Debajo de un espolón calcáneo: 0.5 ml
 Debajo de un hallux rigidus: 0.5 ml
 En un varo del quinto dedo: 0.5 ml

Quiste sinovial: 0,25 a 0,5 ml

Metatarsalgia de morton: 0,25 a 0,5 ml

Tenosinovitis: 0.5 ml

Periostitis del cuboides: 0.5 ml

Artritis gotosa aguda: 0.5 a 1 ml

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones y Advertencias

Infecciones fúngicas sistémicas, reacciones de sensibilidad a betametasona, otros corticosteroides o a cualquier componente de este producto.

Tuberculosis activa, Púrpura trombocitopénica idiopática, hipotiroidismo, cirrosis, herpes simple ocular, inestabilidad emocional o tendencias psicóticas, colitis ulcerosa inespecífica, si hay una probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piogénica, diverticulitis, anastomosis intestinal fresca, úlcera péptica activa o latente, insuficiencia renal, hipertensión, osteoporosis y miastenia gravis.

5.2 Precauciones

DIPROFOS® Inyectable no es para uso intravenoso.

Eventos neurológicos serios, algunos que resultaron en muerte, se han reportado con la inyección epidural de corticosteroides. Los eventos específicos reportados incluyen, pero no se limitan a, infarto de la médula espinal, paraplejía, cuadriplejía, ceguera cortical, y apoplejía. Estos eventos neurológicos serios se han reportado con o sin el uso de fluoroscopia. La seguridad y efectividad de la administración epidural de corticosteroides no se ha establecido, y los corticosteroides no están aprobados para este uso.

Casos raros de reacciones anafilactoides con posibilidad de shock han ocurrido en pacientes que recibieron terapia con corticosteroides parenterales. Se deben tomar medidas preventivas apropiadas en pacientes que tienen historia de alergia a los corticoesteroides.



Una técnica aséptica estricta es obligatoria en el uso de DIPROFOS® Suspensión.

DIPROFOS® Inyectable se debe administrar por vía intramuscular con precaución a pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática.

Las inyecciones IM de corticosteroides se deben administrar profundas en las grandes masas musculares para evitar la atrofia local del tejido.

La administración en tejido blando, intralesional e intraarticular de un corticosteroide puede producir efectos sistémicos como también locales.

El examen de cualquier líquido articular presente es necesario para excluir un proceso séptico. Se debe evitar la inyección local en una articulación infectada previamente. Un aumento marcado en el dolor e hinchazón local, restricción adicional del movimiento articular, fiebre y malestar son sugestivos de artritis séptica. Si el diagnóstico de sepsis se confirma, se debe instaurar una terapia antimicrobiana apropiada.

Los corticosteroides no se deben inyectar en articulaciones inestables, áreas infectadas o espacios intervertebrales. Inyecciones repetidas en articulaciones con osteoartritis pueden aumentar la destrucción articular. Evite inyectar corticosteroides directamente en la masa de los tendones porque ha resultado la aparición tardía de la ruptura del tendón.

Después de la terapia con corticosteroide intraarticular, el paciente debe tener cuidado de evitar el sobreuso de la articulación en la cual se ha obtenido un beneficio sintomático.

Con terapia corticosteroide a largo plazo, la transferencia de la administración parenteral a la oral se debe considerar después de sopesar los beneficios y riesgos potenciales.

Se pueden requerir ajustes de la dosis con la remisión o exacerbación del proceso de la enfermedad, la respuesta individual del paciente a la terapia y exposición del paciente al estrés emocional o físico tal como una infección seria, cirugía o lesión. El monitoreo puede ser necesario hasta por un año después de la cesación de la terapia de corticosteroides a largo plazo o en altas dosis.

Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección, y nuevas infecciones pueden aparecer durante su uso. Cuando se utilizan corticosteroides, puede ocurrir una disminución en la resistencia e incapacidad de localizar la infección.



El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas subcapsulares posteriores (especialmente en niños), glaucoma con posible daño a los nervios ópticos, y puede aumentar las infecciones oculares secundarias debido a hongos o virus.

Dosis promedio o grandes de corticosteroides pueden causar la elevación de la presión sanguínea, retención de sal y agua, y aumento en la excreción de potasio. Es menos probable que estos efectos ocurran con los derivados sintéticos excepto cuando se utilizan en grandes dosis. Se puede considerar la restricción de sal en la dieta y el suplemento de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

Mientras se encuentran en terapia con corticosteroides, los pacientes no se deben vacunar contra viruela. Otros procedimientos de inmunización no se deben emprender en pacientes que reciben corticosteroides, especialmente altas dosis, debido a los posibles riesgos de complicaciones neurológicas y la falta de respuesta de anticuerpos. Sin embargo, procedimientos de inmunización se pueden emprender en pacientes que reciben corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, para la enfermedad de Addison.

Se les debe advertir a los pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides que deben evitar la exposición a la varicela o sarampión y, si ha habido exposición, buscar asesoría médica. Esto es de particular importancia en niños.

La terapia de corticosteroides en la tuberculosis activa se debe limitar a esos casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales se utiliza el corticosteroide para el manejo en asociación con un régimen de antituberculosos apropiado.

Si los corticosteroides están indicados en pacientes con tuberculosis latente o reactividad a la tuberculina, una observación minuciosa es necesaria debido a que puede ocurrir la reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada de corticosteroides, los pacientes deben recibir quimioprofilaxis. Si se utiliza rifampina en un programa quimioprofiláctico, se debe considerar su efecto de aumento en la depuración hepática metabólica de los corticosteroides; se puede requerir el ajuste de la dosis del corticosteroide.

Se debe utilizar la dosis más baja posible del corticosteroide para controlar la condición bajo tratamiento; cuando la reducción de la dosis es posible, ésta debe ser gradual.





Insuficiencia adrenocortical secundaria inducida por medicamento puede resultar por un retiro muy rápido del corticosteroide y se puede minimizar por la reducción gradual de la dosis. Dicha insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de la discontinuación de la terapia; por lo tanto, si ocurre estrés durante ese periodo, se debe reinstaurar la corticoterapia. Si el paciente ya está recibiendo corticosteroides, tal vez se tenga que aumentar la dosis. Debido a que se puede afectar la secreción mineralocorticoides, se debe administrar sal y/o un mineralocorticoides de forma concurrente.

El efecto corticosteroide se aumenta en pacientes con hipotiroidismo o en aquellos con cirrosis.

El uso cauteloso de corticosteroides se recomienda en pacientes con herpes simple ocular debido a una posible perforación de la córnea.

Pueden aparecer desequilibrios psíquicos con la terapia de corticosteroides. La inestabilidad emocional o tendencias psicóticas existentes se pueden agravar por los corticosteroides.

Se deben utilizar los corticosteroides con precaución en: colitis ulcerativa no específica, si existe una probabilidad de perforación inminente, absceso, u otra infección piogénica; diverticulitis; anastomosis intestinales recientes; úlcera péptica activa o latente; insuficiencia renal; hipertensión; osteoporosis; y miastenia gravis.

Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides son dependientes de la dosis, tamaño y duración del tratamiento, se debe hacer una decisión de riesgo/beneficio con cada paciente.

Dado que la administración de corticosteroides pueden alterar los índices de crecimiento e inhibir la producción de corticosteroides endógenos en infantes y niños, se debe seguir cuidadosamente el crecimiento y desarrollo de estos pacientes que reciben terapia prolongada.

La alteración visual puede ser reportada con uso sistémico y tópico (incluyendo, intranasal, inhalado e intraocular) de corticosteroides. Si un paciente se presenta con síntomas tales como visión borrosa u otras alteraciones visuales, el paciente debe ser considerado para remisión a un oftalmólogo para la evaluación de posibles causas de alteraciones visuales que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR, por sus siglas en inglés) que han sido reportados después del uso de corticoides sistémicos y tópicos.

Nuevas reacciones adversas:



Alteraciones de líquidos y electrolitos

Retención de sodio, pérdida de potasio, alcalosis hipocalémica; retención de líquidos; insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes susceptibles; hipertensión.

Musculoesqueléticas

Debilidad muscular, miopatía corticosteroide, pérdida de masa muscular; empeoramiento de los síntomas miasténicos en miastenia gravis; osteoporosis; fracturas de compresión vertebral; necrosis aséptica de las cabezas femoral y humeral, fractura patológica de los huesos largos; ruptura de tendón; inestabilidad articular (por inyecciones intraarticulares repetidas).

Gastrointestinales

Hipo; úlcera péptica con posible perforación y hemorragia posterior; pancreatitis; distensión abdominal; esofagitis ulcerativa.

Dermatológicas

Cicatrización alterada de heridas, atrofia de la piel, piel delgada y frágil; petequias y equimosis; eritema facial; aumento en la sudoración; reacciones suprimidas a las pruebas de piel; reacciones tales como dermatitis alérgica, urticaria, edema angioneurótico.

Neurológicas

Convulsiones; aumento de la presión intracraneal con papiledema (pseudotumor cerebri) usualmente después del tratamiento; vértigo; dolor de cabeza.

Endocrinas

Irregularidades menstruales; desarrollo de estado cushingoide; supresión del crecimiento intrauterino o de la infancia; falta de respuesta adrenocortical y pituitaria secundaria, particularmente en tiempos de estrés, como en trauma, cirugía o enfermedad; disminución de la tolerancia a carbohidratos, manifestaciones de la diabetes mellitus latente, aumento en los requerimientos de insulina o agentes hipoglucémicos en diabéticos.

Oftálmicas

Catarata subcapsular posterior; aumento en la presión intraocular, glaucoma; exoftalmos, visión borrosa.

Metabólicas

Equilibrio de nitrógeno negativo debido al catabolismo proteico.

Psiquiátricas



Euforia, cambios de humor; depresión severa hasta manifestaciones psicóticas francas; cambios de personalidad; insomnio.

Otras

Reacciones anafilactoides o de hipersensibilidad e hipotensivas o tipo shock.

Reacciones adversas adicionales relacionadas con la terapia corticosteroide parenteral incluyen casos raros de ceguera asociada con la terapia intralesional alrededor de la cara y cabeza, hiperpigmentación o hipopigmentación, atrofia subcutánea y cutánea, absceso estéril, llamada post-inyección (después del uso intraarticular) y artropatía tipo charcot.

Nuevas interacciones:

Interacciones farmacológicas

Los corticoesteroides (incluida la betametasona) son metabolizados por CYP3A4.

El uso concurrente del fenobarbital, fenitoina, rifampina o efedrina puede aumentar el metabolismo de los corticosteroides, reduciendo sus efectos terapéuticos.

Los pacientes que reciben un corticosteroide y un estrógeno se deben observar debido a los excesivos efectos del corticosteroide.

La coadministración con inhibidores fuertes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir, productos que contienen cobicistato) puede conducir a un aumento de la exposición a los corticosteroides y, por lo tanto, a un potencial aumento del riesgo de efectos secundarios por corticosteroides sistémicos. Debe considerarse el beneficio de la coadministración versus el riesgo potencial de los efectos sistémicos de los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes deben ser monitorizados por los efectos secundarios de los mismos.

El uso concurrente de los corticosteroides con diuréticos reductores del potasio puede mejorar la hipocalcemia. El uso concurrente de corticosteroides con glicósidos cardíacos puede aumentar la posibilidad de arritmias o la toxicidad de digitálicos asociados con la hipocalcemia. Los corticosteroides pueden aumentar la reducción del potasio causada por la anfotericina B. En todos los pacientes que toman cualquiera de estas combinaciones de terapia farmacológica, se deben monitorear de cerca las determinaciones de electrolitos séricos, particularmente los niveles de potasio.



El uso concurrente de corticosteroides con anticoagulantes tipo cumarina puede aumentar o disminuir los efectos del anticoagulante, requiriendo posiblemente el ajuste en la dosis.

Los efectos combinados de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o alcohol con glucocorticoides puede resultar en un aumento en la ocurrencia o severidad de la ulceración gastrointestinal.

Los corticosteroides pueden disminuir las concentraciones del salicilato sanguíneo. El ácido acetil salicílico se debe utilizar con cautela en asociación con los corticosteroides en la hipoprotrombinemia.

Los ajustes en la dosificación de un medicamento antidiabético pueden ser necesarios cuando se administran corticosteroides a diabéticos.

La terapia concomitante con glucocortisteroides puede inhibir la respuesta a la somatotropina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para prescribir versión 08-2017a**

Nueva dosificación:

Dosificación y administración
Agitar antes de usar.

La dosis es variable y debe ajustarse a las necesidades del paciente individual, en base a la condición tratada, su gravedad y la respuesta clínica del paciente.

Posología

La dosis debe ser lo más baja posible y el período de administración lo más corto posible.



La dosis inicial debe mantenerse o ajustarse hasta que se obtenga una respuesta satisfactoria. Si, después de un tiempo razonable, no se observa una respuesta clínica satisfactoria, se debe interrumpir el tratamiento mediante una reducción gradual de la dosis de diprofos® y elegir otro tratamiento adecuado.

En caso de respuesta positiva, se puede determinar la dosis de mantenimiento adecuada disminuyendo gradualmente la dosis inicial en pequeños pasos a intervalos adecuados, hasta que se alcance la dosis más baja que proporcione una respuesta clínica adecuada.

Método de administración

Diprofos® no puede usarse para administración intravenosa o subcutánea.

Administración sistémica

Para el tratamiento sistémico, el tratamiento de la mayoría de las condiciones se inicia con la inyección de 1 a 2 ml y se repite si es necesario. El producto se administra por inyección intramuscular profunda (im) en la nalga. La dosis y la frecuencia de administración dependen de la gravedad del estado del paciente y de la respuesta al tratamiento. Al principio, puede ser necesario administrar 2 ml durante una enfermedad crítica, como el lupus eritematoso sistémico o el estado asmático, que se ha aliviado con medidas apropiadas para salvar vidas.

Varias enfermedades dermatológicas responden bien a una inyección im de 1 ml de diprofos®, que puede repetirse dependiendo de cómo responda el trastorno.

En los trastornos respiratorios, se ha obtenido alivio de los síntomas unas pocas horas después de una inyección de diprofos® im. El control eficaz de los síntomas se obtiene con 1 a 2 ml en el caso de asma bronquial, fiebre del heno, bronquitis alérgica y rinitis alérgica.

Para el tratamiento de la bursitis aguda o crónica, se obtienen excelentes resultados con una inyección im de 1 a 2 ml de diprofos®, repetido si es necesario.

Administración local

La administración conjunta de un anestésico local rara vez se necesita (la inyección es prácticamente indolora). Si se desea la administración concomitante de un anestésico local, diprofos® se puede mezclar (en la jeringa,

Página 267 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





no en el vial) con clorhidrato de lidocaína (1% o 2%), clorhidrato de procaína (1% o 2%) o con un anestésico local similar. Anestésico, usando formulaciones que no contienen parabenos. Evite el uso de anestésicos que contengan metilparabeno, propilparabeno, fenol, etc. La dosis requerida de diprofos® primero se retira del vial a la jeringa. A continuación, se aspira el anestésico local y se agita brevemente la jeringa.

Para la bursitis aguda: (subdeltoide, subacromial y prepatelar)

Una inyección de 1 o 2 ml directamente en la bolsa alivia el dolor y restablece el rango completo de movimiento en cuestión de horas.

Para la bursitis crónica:

Cuando se ha obtenido una respuesta favorable después del tratamiento agudo, la dosis puede reducirse.

Para tendinitis, tenosinovitis y peritendinitis:

Aguda: una sola inyección puede mejorar la condición del paciente.

Crónica: puede ser necesaria la repetición, pero esto depende de la condición del paciente.

Para la artritis reumatoide y la osteoartritis:

Después de la administración intrarticular de 0.5 a 2 ml de diprofos®, dos a cuatro horas pueden ser suficientes para aliviar el dolor, la inflamación y la rigidez asociados con la artritis reumatoide y la osteoartritis. En la mayoría de los casos, la duración del alivio así obtenido, que varía ampliamente para ambas enfermedades, es de cuatro semanas o más. La inyección intraarticular de diprofos® es bien tolerada por la articulación y los tejidos periarticulares.

Dosificaciones recomendadas:

Articulaciones grandes (por ejemplo, rodilla, cadera): 1 a 2 ml

Articulaciones promedio (por ejemplo, codo): 0.5 a 1 ml

Articulaciones pequeñas (por ejemplo, mano): 0,25 a 0,5 ml

Para trastornos dermatológicos:

Las condiciones dermatológicas pueden responder a la administración intralesional de diprofos®. La respuesta de ciertas lesiones no tratadas directamente puede deberse a un ligero efecto sistémico del medicamento.

Se inyectan 0.2 ml/ cm² de diprofos® por vía intradérmica (no por vía subcutánea) utilizando una jeringa de tuberculina equipada con una aguja de 26 g. La cantidad total inyectada para todos los sitios de inyección no debe exceder 1 ml.



Para los trastornos del pie sensibles a los corticosteroides:

La bursitis bajo un callo se puede superar con dos inyecciones sucesivas de 0,25 ml cada una. Para afecciones como hallux rigidus (deformidad de flexión del dedo gordo del pie), varo del quinto dedo del pie (desviación hacia dentro del quinto dedo del pie) y artritis gotosa aguda, el inicio del alivio puede ocurrir rápidamente. Una jeringa de tuberculina equipada con una aguja de 25 g 1.9 cm es adecuada para la mayoría de las inyecciones en el pie.

Dosis recomendadas a intervalos de aproximadamente una semana:

Bursitis debajo un callo: 0.25 a 0.5 ml
 Debajo de un espolón calcáneo: 0.5 ml
 Debajo de un hallux rigidus: 0.5 ml
 En un varo del quinto dedo: 0.5 ml

Quiste sinovial: 0,25 a 0,5 ml

Metatarsalgia de morton: 0,25 a 0,5 ml

Tenosinovitis: 0.5 ml

Periostitis del cuboides: 0.5 ml

Artritis gotosa aguda: 0.5 a 1 ml

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones y Advertencias

Infecciones fúngicas sistémicas, reacciones de sensibilidad a betametasona, otros corticosteroides o a cualquier componente de este producto.

Tuberculosis activa, Púrpura trombocitopénica idiopática, hipotiroidismo, cirrosis, herpes simple ocular, inestabilidad emocional o tendencias psicóticas, colitis ulcerosa inespecífica, si hay una probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piogénica, diverticulitis, anastomosis intestinal fresca, úlcera péptica activa o latente, insuficiencia renal, hipertensión, osteoporosis y miastenia gravis.

Precauciones

DIPROFOS® Inyectable no es para uso intravenoso.

Eventos neurológicos serios, algunos que resultaron en muerte, se han reportado con la inyección epidural de corticosteroides. Los eventos específicos reportados incluyen, pero no se limitan a, infarto de la médula

Página 269 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



espinal, paraplejia, cuadriplejia, ceguera cortical, y apoplejía. Estos eventos neurológicos serios se han reportado con o sin el uso de fluoroscopia. La seguridad y efectividad de la administración epidural de corticosteroides no se ha establecido, y los corticosteroides no están aprobados para este uso.

Casos raros de reacciones anafilactoides con posibilidad de shock han ocurrido en pacientes que recibieron terapia con corticosteroides parenterales. Se deben tomar medidas preventivas apropiadas en pacientes que tienen historia de alergia a los corticoesteroides.

Una técnica aséptica estricta es obligatoria en el uso de DIPROFOS® Suspensión.

DIPROFOS® Inyectable se debe administrar por vía intramuscular con precaución a pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática.

Las inyecciones IM de corticosteroides se deben administrar profundas en las grandes masas musculares para evitar la atrofia local del tejido.

La administración en tejido blando, intralesional e intraarticular de un corticosteroide puede producir efectos sistémicos como también locales.

El examen de cualquier líquido articular presente es necesario para excluir un proceso séptico. Se debe evitar la inyección local en una articulación infectada previamente. Un aumento marcado en el dolor e hinchazón local, restricción adicional del movimiento articular, fiebre y malestar son sugestivos de artritis séptica. Si el diagnóstico de sepsis se confirma, se debe instaurar una terapia antimicrobiana apropiada.

Los corticosteroides no se deben inyectar en articulaciones inestables, áreas infectadas o espacios intervertebrales. Inyecciones repetidas en articulaciones con osteoartritis pueden aumentar la destrucción articular. Evite inyectar corticosteroides directamente en la masa de los tendones porque ha resultado la aparición tardía de la ruptura del tendón.

Después de la terapia con corticosteroide intraarticular, el paciente debe tener cuidado de evitar el sobreuso de la articulación en la cual se ha obtenido un beneficio sintomático.

Con terapia corticosteroide a largo plazo, la transferencia de la administración parenteral a la oral se debe considerar después de sopesar los beneficios y riesgos potenciales.



Se pueden requerir ajustes de la dosis con la remisión o exacerbación del proceso de la enfermedad, la respuesta individual del paciente a la terapia y exposición del paciente al estrés emocional o físico tal como una infección seria, cirugía o lesión. El monitoreo puede ser necesario hasta por un año después de la cesación de la terapia de corticosteroides a largo plazo o en altas dosis.

Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección, y nuevas infecciones pueden aparecer durante su uso. Cuando se utilizan corticosteroides, puede ocurrir una disminución en la resistencia e incapacidad de localizar la infección.

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas subcapsulares posteriores (especialmente en niños), glaucoma con posible daño a los nervios ópticos, y puede aumentar las infecciones oculares secundarias debido a hongos o virus.

Dosis promedio o grandes de corticosteroides pueden causar la elevación de la presión sanguínea, retención de sal y agua, y aumento en la excreción de potasio. Es menos probable que estos efectos ocurran con los derivados sintéticos excepto cuando se utilizan en grandes dosis. Se puede considerar la restricción de sal en la dieta y el suplemento de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

Mientras se encuentran en terapia con corticosteroides, los pacientes no se deben vacunar contra viruela. Otros procedimientos de inmunización no se deben emprender en pacientes que reciben corticosteroides, especialmente altas dosis, debido a los posibles riesgos de complicaciones neurológicas y la falta de respuesta de anticuerpos. Sin embargo, procedimientos de inmunización se pueden emprender en pacientes que reciben corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, para la enfermedad de Addison.

Se les debe advertir a los pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides que deben evitar la exposición a la varicela o sarampión y, si ha habido exposición, buscar asesoría médica. Esto es de particular importancia en niños.

La terapia de corticosteroides en la tuberculosis activa se debe limitar a esos casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales se utiliza el corticosteroide para el manejo en asociación con un régimen de antituberculosos apropiado.





Si los corticosteroides están indicados en pacientes con tuberculosis latente o reactividad a la tuberculina, una observación minuciosa es necesaria debido a que puede ocurrir la reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada de corticosteroides, los pacientes deben recibir quimioprofilaxis. Si se utiliza rifampina en un programa quimioprofiláctico, se debe considerar su efecto de aumento en la depuración hepática metabólica de los corticosteroides; se puede requerir el ajuste de la dosis del corticosteroide.

Se debe utilizar la dosis más baja posible del corticosteroide para controlar la condición bajo tratamiento; cuando la reducción de la dosis es posible, ésta debe ser gradual.

Insuficiencia adrenocortical secundaria inducida por medicamento puede resultar por un retiro muy rápido del corticosteroide y se puede minimizar por la reducción gradual de la dosis. Dicha insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de la discontinuación de la terapia; por lo tanto, si ocurre estrés durante ese periodo, se debe reinstaurar la corticoterapia. Si el paciente ya está recibiendo corticosteroides, tal vez se tenga que aumentar la dosis. Debido a que se puede afectar la secreción mineralocorticoides, se debe administrar sal y/o un mineralocorticoides de forma concurrente.

El efecto corticosteroide se aumenta en pacientes con hipotiroidismo o en aquellos con cirrosis.

El uso cauteloso de corticosteroides se recomienda en pacientes con herpes simple ocular debido a una posible perforación de la córnea.

Pueden aparecer desequilibrios psíquicos con la terapia de corticosteroides. La inestabilidad emocional o tendencias psicóticas existentes se pueden agravar por los corticosteroides.

Se deben utilizar los corticosteroides con precaución en: colitis ulcerativa no específica, si existe una probabilidad de perforación inminente, absceso, u otra infección piogénica; diverticulitis; anastomosis intestinales recientes; úlcera péptica activa o latente; insuficiencia renal; hipertensión; osteoporosis; y miastenia gravis.

Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides son dependientes de la dosis, tamaño y duración del tratamiento, se debe hacer una decisión de riesgo/beneficio con cada paciente.



Dado que la administración de corticosteroides pueden alterar los índices de crecimiento e inhibir la producción de corticosteroides endógenos en infantes y niños, se debe seguir cuidadosamente el crecimiento y desarrollo de estos pacientes que reciben terapia prolongada.

La alteración visual puede ser reportada con uso sistémico y tópico (incluyendo, intranasal, inhalado e intraocular) de corticosteroides. Si un paciente se presenta con síntomas tales como visión borrosa u otras alteraciones visuales, el paciente debe ser considerado para remisión a un oftalmólogo para la evaluación de posibles causas de alteraciones visuales que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR, por sus siglas en inglés) que han sido reportados después del uso de corticoides sistémicos y tópicos.

Nuevas reacciones adversas:

Alteraciones de líquidos y electrolitos

Retención de sodio, pérdida de potasio, alcalosis hipocalémica; retención de líquidos; insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes susceptibles; hipertensión.

Musculoesqueléticas

Debilidad muscular, miopatía corticosteroide, pérdida de masa muscular; empeoramiento de los síntomas miasténicos en miastenia gravis; osteoporosis; fracturas de compresión vertebral; necrosis aséptica de las cabezas femoral y humeral, fractura patológica de los huesos largos; ruptura de tendón; inestabilidad articular (por inyecciones intraarticulares repetidas).

Gastrointestinales

Hipo; úlcera péptica con posible perforación y hemorragia posterior; pancreatitis; distensión abdominal; esofagitis ulcerativa.

Dermatológicas

Cicatrización alterada de heridas, atrofia de la piel, piel delgada y frágil; Petequias y equimosis; eritema facial; aumento en la sudoración; reacciones suprimidas a las pruebas de piel; reacciones tales como dermatitis alérgica, urticaria, edema angioneurótico.

Neurológicas

Convulsiones; aumento de la presión intracraneal con papiledema (pseudotumor cerebri) usualmente después del tratamiento; vértigo; dolor de cabeza.

Endocrinas

Irregularidades menstruales; desarrollo de estado cushingoide; supresión del crecimiento intrauterino o de la infancia; falta de respuesta adrenocortical y pituitaria secundaria, particularmente en tiempos de estrés, como en trauma, cirugía o enfermedad; disminución de la tolerancia a carbohidratos, manifestaciones de la diabetes mellitus latente, aumento en los requerimientos de insulina o agentes hipoglicémicos en diabéticos.

Oftálmicas

Catarata subcapsular posterior; aumento en la presión intraocular, glaucoma; exoftalmos, visión borrosa.

Metabólicas

Equilibrio de nitrógeno negativo debido al catabolismo proteico.

Psiquiátricas

Euforia, cambios de humor; depresión severa hasta manifestaciones psicóticas francas; cambios de personalidad; insomnio.

Otras

Reacciones anafilactoides o de hipersensibilidad e hipotensivas o tipo shock.

Reacciones adversas adicionales relacionadas con la terapia corticosteroide parenteral incluyen casos raros de ceguera asociada con la terapia intralesional alrededor de la cara y cabeza, hiperpigmentación o hipopigmentación, atrofia subcutánea y cutánea, absceso estéril, llamada post-inyección (después del uso intraarticular) y artropatía tipo charcot.

Nuevas interacciones:

Interacciones farmacológicas

Los corticoesteroides (incluida la betametasona) son metabolizados por CYP3A4.

El uso concurrente del fenobarbital, fenitoina, rifampina o efedrina puede aumentar el metabolismo de los corticosteroides, reduciendo sus efectos terapéuticos.

Los pacientes que reciben un corticosteroide y un estrógeno se deben observar debido a los excesivos efectos del corticosteroide.

Página 274 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La coadministración con inhibidores fuertes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir, productos que contienen cobicistato) puede conducir a un aumento de la exposición a los corticosteroides y, por lo tanto, a un potencial aumento del riesgo de efectos secundarios por corticosteroides sistémicos. Debe considerarse el beneficio de la coadministración versus el riesgo potencial de los efectos sistémicos de los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes deben ser monitorizados por los efectos secundarios de los mismos.

El uso concurrente de los corticosteroides con diuréticos reductores del potasio puede mejorar la hipocalcemia. El uso concurrente de corticosteroides con glicósidos cardíacos puede aumentar la posibilidad de arritmias o la toxicidad de digitálicos asociados con la hipocalcemia. Los corticosteroides pueden aumentar la reducción del potasio causada por la anfotericina B. En todos los pacientes que toman cualquiera de estas combinaciones de terapia farmacológica, se deben monitorear de cerca las determinaciones de electrolitos séricos, particularmente los niveles de potasio.

El uso concurrente de corticosteroides con anticoagulantes tipo cumarina puede aumentar o disminuir los efectos del anticoagulante, requiriendo posiblemente el ajuste en la dosis.

Los efectos combinados de los medicamentos antiinflamatorios no esteroidales o alcohol con glucocorticoides puede resultar en un aumento en la ocurrencia o severidad de la ulceración gastrointestinal.

Los corticosteroides pueden disminuir las concentraciones del salicilato sanguíneo.

El ácido acetil salicílico se debe utilizar con cautela en asociación con los corticosteroides en la hipoprotrombinemia.

Los ajustes en la dosificación de un medicamento antidiabético pueden ser necesarios cuando se administran corticosteroides a diabéticos.

La terapia concomitante con glucocorticosteroides puede inhibir la respuesta a la somatotropina.





3.1.9.18 ALPROSTAPINT 500 mcg

Expediente : 19910741

Radicado : 2017170035

Interesado : Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada ampolla de 1 mL contiene ALPROSTADIL 500 mcg

Indicaciones:

Malformaciones cardiovasculares congénitas, en las cuales se requiere mantener latente el ducto arterioso, mientras se realiza la corrección quirúrgica definitiva.

Coadyuvante en la insuficiencia cardíaca crónica severa congestiva.

El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emitir concepto sobre la posología para el producto de referencia. Debido a que el interesado solicita la expresamente la modificación de la posología.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la posología para el producto de referencia es la siguiente:

Dosis

Malformaciones cardiovasculares congénitas, en las cuales se requiere mantener latente el ducto arterioso, mientras se realiza la corrección quirúrgica definitiva

La dosis inicial es 50 a 100 ng de PGE1/kg/min. Una vez observados los efectos, es decir, para la insuficiencia pulmonar, el aumento del suministro de oxígeno y para el deterioro del flujo sanguíneo sistémico, el aumento de la presión arterial sistémica y del pH sanguíneo, debe reducirse la velocidad de perfusión a la dosis efectiva mínima. Esto se puede lograr reduciendo la dosis a 0,01 – 0,025 microgramos/kg/min.

Se recomienda la administración temprana, con el fin de evitar el cierre del conducto arterioso de Botalli, ya que la reapertura – si se realiza – solo se puede lograr con una dosis mayor (> 0,1 microgramos/kg/min).

La dosis se puede aumentar hasta máximo 0,4 microgramos/kg/min en los casos en que el efecto terapéutico sea insuficiente después de la administración de 0,05 a 0,1 microgramos/kg/min. Sin embargo, sólo en casos



raras velocidades de perfusión más altas producen efectos más pronunciados, aunque a menudo generan efectos secundarios graves.

En general, se puede esperar la apertura del conducto arterioso de Botalli en niños cianóticos dentro de los 30 minutos hasta las 3 horas posteriores al tratamiento inicial con PGE1, observándose a la vez un aumento en la presión parcial de oxígeno de 20 – 30 mmHg en promedio.

Coadyuvante en la insuficiencia cardíaca crónica severa congestiva

Con base en un estudio clínico reciente, se recomienda una dosis inicial más baja y una dosis de mantenimiento de 2,5 nanogramos/kg/min. Debido a que la dosis es tan baja, en caso de efectos secundarios no es posible realizar reducciones adicionales de la dosis; por tanto, si se producen efectos secundarios, deberán interrumpirse las perfusiones.

Si los efectos secundarios no disminuyen dentro de las 24 horas (especialmente en caso de hipotensión), se puede asumir que estos efectos secundarios no están relacionados con el medicamento; entonces, se debe considerar la progresión de la enfermedad. En estos casos, después de la evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios, se debe continuar el tratamiento.

En principio, es posible realizar ajustes de dosis si los pacientes no responden a esta dosis inicial baja. En los estudios clínicos, se determinó que la dosis máxima tolerada es 5 a 40 nanogramos/kg/min. Una indicación clave es la reducción insuficiente de la hipertensión pulmonar; el aumento significativo del riesgo de efectos secundarios debe evaluarse contra el posible beneficio terapéutico.

Cuando se incrementa la dosis, se debe determinar la dosis efectiva y tolerable para cada paciente utilizando un catéter cardíaco derecho durante 24 a 72 horas. Antes de iniciar el tratamiento y de cada aumento de dosis, se debe realizar una medición hemodinámica completa (frecuencia cardíaca, presión arterial periférica, presión pulmonar, presión venosa central, presión de enclavamiento capilar pulmonar y gasto cardíaco) con un catéter cardíaco derecho mediante termodilución y la determinación de valores de laboratorio, principalmente creatinina.

El aumento de al menos 20% en el índice cardíaco se considera un parámetro hemodinámico de éxito.

Niños y adolescentes





Debido a que no existen datos suficientes sobre seguridad y eficacia, no se recomienda el uso de alprostadil en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal

Ya que no existen datos clínicos suficientes para una recomendación definitiva de dosis en este grupo de pacientes, alprostadil debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Alprostadil debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, ya que no existen datos clínicos suficientes para una recomendación definitiva de dosis en este grupo de pacientes.

Pacientes con insuficiencia pulmonar

En pacientes con insuficiencia pulmonar, alprostadil debe utilizarse con precaución, ya que no existen datos clínicos suficientes para una recomendación definitiva de dosis en este grupo de pacientes.

Adultos mayores

Alprostadil debe utilizarse con precaución en adultos mayores, ya que no existen datos clínicos suficientes para una recomendación definitiva de dosis en este grupo de pacientes.

Para estos pacientes con enfermedad crítica, se debe establecer una dosis tolerable efectiva para cada caso mediante cateterismo cardíaco derecho durante 24 a 72 horas. La determinación de la dosis para cada caso debe realizarse mediante titulación ascendente gradual estandarizada (2,5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 ng/kg/min) y, antes de cada aumento de dosis, con el catéter cardíaco derecho colocado, se deben medir los parámetros hemodinámicos (frecuencia cardíaca, presión arterial periférica, presión venosa central, presión de enclavamiento capilar pulmonar y gasto cardíaco) mediante termodilución.

Los aumentos de dosis deben realizarse a intervalos de 15 minutos. El aumento en 20% o más del gasto cardíaco se considera un parámetro hemodinámico de éxito.

La experiencia demuestra que la dosis individual máxima es 5 a 40 ng/kg/min. En caso de que ocurran eventos adversos, se debe reducir 50% o más la dosis individual máxima, lo que resulta en dosis individuales iniciales de 2,5 a 20 ng/kg/min, en promedio. La experiencia demuestra que en la mayoría de los casos de recurrencia de eventos adversos o si se produce edema local durante

Página 278 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





el tratamiento crónico con PGE1 (efecto de vasodilatación), con una mejoría simultánea de los síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca, puede reducirse gradualmente la dosis de mantenimiento a 1 – 5 ng/kg/min.

Método de administración

Este medicamento únicamente debe administrarse después de diluirlo en una solución vehículo adecuada para perfusión a través de bombas de perfusión automáticas en una vena central.

Duración del tratamiento

Malformaciones cardiovasculares congénitas, en las cuales se requiere mantener latente el ducto arterioso, mientras se realiza la corrección quirúrgica definitiva.

En general, Alprostapint 500 µg debe administrarse únicamente 2 a 3 días antes de la fecha programada de la cirugía; sin embargo, después de evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios, el tratamiento se puede prolongar (por hasta 3 semanas) en casos excepcionales (neonatos con síndrome de corazón izquierdo hipoplásico antes del trasplante de corazón o neonatos que requieren una fase de crecimiento y maduración prolongada para reducir los riesgos de la cirugía).

Coadyuvante en la insuficiencia cardíaca crónica severa congestiva grave

La duración del tratamiento depende de las necesidades clínicas.

Precauciones especial de disposición y manipulación

Las soluciones vehículo adecuadas para la dilución son solución salina fisiológica o solución de dextrosa al 5%.

Instrucciones de dilución

Malformaciones cardiovasculares congénitas, en las cuales se requiere mantener latente el ducto arterioso, mientras se realiza la corrección quirúrgica definitiva

Generalmente, se diluye 1 mL de Alprostapint 500 µg con una solución isotónica estéril de cloruro de sodio o una solución acuosa de dextrosa al 5% en condiciones asépticas, lo que permite obtener un volumen final de 100 mL a 250 mL. La solución final contiene 500 µg de PGE1.

Para una velocidad de perfusión de 50 ng/kg/min:



Solución para perfusión, incluido el volumen de la ampolla (mL)	Concentración de la solución de alprostadil ($\mu\text{g/mL}$)	Velocidad de perfusión (mL/kg/h)
250	2	1,5
100	5	0,6

Coadyuvante en la insuficiencia cardíaca crónica severa congestiva

Generalmente, se diluye 1 mL de Alprostadint 500 μg con una solución isotónica estéril de cloruro de sodio o una solución acuosa de dextrosa al 5% en condiciones asépticas, lo que permite obtener un volumen final de 100 mL. Esta solución para perfusión se administra durante 48 horas.

Para una velocidad de perfusión de 2,5 ng/kg/min:

Solución para perfusión, incluido el volumen de la ampolla (mL)	Concentración de la solución de alprostadil ($\mu\text{g/mL}$)	Velocidad de perfusión (mL/kg/h)
100	5	0,03

El concentrado no debe entrar en contacto con superficies plásticas, por lo tanto, se recomienda agregar Alprostadint 500 μg directamente a la solución previamente preparada, después de extraer un volumen equivalente, y evitando el contacto directo con las paredes del recipiente.

La solución reconstituida debe utilizarse dentro de las siguientes 24 horas y se debe almacenar a $\leq 30^\circ\text{C}$. Las soluciones no utilizadas deben desecharse después de 24 horas.

3.1.9.19 DENIBAN COMPRIMIDOS 200 mg

Expediente : 35134
Radicado : 2017070720
Fecha : 19/05/2017
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de amisulprida.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Antipsicótico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la fórmula o a alguno de sus análogos químicos. Tumores prolactino-dependientes concomitantes, por ejemplo, prolactinomas de la hipófisis y cáncer de

Página 280 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mama. Feocromocitoma, niños impúberes, lactancia. Combinación con los siguientes medicamentos que podrían inducir "torsades de pointes": compuestos arrítmicos de la clase Ia, tales como quidina, disopiramida, compuestos antiarrítmicos de la clase III, tales como amiodarona, sotalol, otros medicamentos, tales como bepridil, cisapride, sultopride, tioridazina, eritromicina IV, vincamina IV, halofantrina, pentamidina, esparfloxacin. Combinación con levodopa. Primer trimestre del embarazo, adminístrese con precaución en ancianos, epilépticos y parkinsonianos, en enfermedad hepática o renal. Hipertensión. Puede producir somnolencia. Durante el tratamiento no deben consumirse bebidas alcohólicas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Advertencias y precauciones.
- Modificación de Posología.
- Información para prescribir versión: CCDS V11 - LRC 23 Febrero 2.017 + CCDS V12 LRC 20 Abril 2017. Revisión Octubre 2.017.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Auto No. 2017009739 del 15 de agosto de 2017, la Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar los siguientes puntos, para el producto de la referencia, así:

- Modificación de Advertencias y precauciones y Posología.
- Información para prescribir versión: CCDS V11 - LRC 23 Febrero 2.017 + CCDS V12 LRC 20 Abril 2017. Revisión Octubre 2.017

Nuevas Advertencias y precauciones

Advertencias:

Como con otros neurolépticos, puede presentarse síndrome neuroléptico maligno, una complicación potencialmente fatal, caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad vegetativa y elevación de la creatina fosfoquinasa. En caso de hipertermia, en particular con elevadas dosis diarias, deben discontinuarse todos los medicamentos antipsicóticos, incluyendo amisulprida.

Como con otros compuestos antidopaminérgicos, se debe tener cautela cuando se prescribe amisulprida a pacientes con enfermedad de Parkinson, puesto que





podría causar empeoramiento de la enfermedad. Amisulprida debe usarse sólo si no se puede obviar el tratamiento neuroléptico.

- Prolongación del intervalo QT:

Amisulprida induce una prolongación dosis-dependiente del intervalo QT. Este efecto, se sabe que potencializa el riesgo de arritmias ventriculares graves, tales como “torsades de pointes”.

Antes de la administración, y en lo posible de acuerdo con el estado clínico del paciente, se recomienda vigilar los factores que podrían favorecer la aparición de este trastorno del ritmo:

- Bradicardia inferior a 55 latidos por minuto,
- Desbalance electrolítico, en particular hipopotasemia,
- Prolongación congénita del intervalo QT,
- Tratamiento en curso con algún medicamento que probablemente ocasione bradicardia acentuada (< 55 latidos por minuto), hipopotasemia, disminución de la conducción intracardiaca o prolongación del intervalo QT.

- Evento cerebrovascular:

En estudios clínicos aleatorizados vs. placebo realizados en una población de pacientes ancianos con demencia y trata dos con algunos medicamentos antipsicóticos atípicos, se observó un aumento de 3 veces más del riesgo de eventos cerebrovasculares. El mecanismo de ese aumento en el riesgo no se conoce. Un aumento en el riesgo con otros medicamentos antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes no pueden ser descartados. Amisulprida debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de evento cerebrovascular.

- Pacientes ancianos con demencia:

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con medicamentos antipsicóticos tienen un riesgo aumentado de muerte. Análisis de 17 estudios comparativos con placebo (duración modal de 10 semanas), la mayoría en pacientes tomando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con medicamentos de entre 1,6 a 1,7 veces el riesgo de muerte de los pacientes tratados con placebo. En el curso de un estudio típico comparativo de 10 semanas, la tasa de muerte en pacientes tratados con medicamentos fue de alrededor de 4,5%, comparado con una tasa de alrededor de 2,6% en el grupo de placebo. Aunque las causas de muerte en estudios clínicos con antipsicóticos atípicos fueron variadas, la mayoría de muertes parecieron ser de origen cardiovascular (ej: falla cardiaca, muerte súbita) o infeccioso (ej: neumonía). Estudios observacionales sugieren que,



similar a los medicamentos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con antipsicóticos convencionales puede incrementar la mortalidad.

No es claro hasta qué punto las conclusiones del aumento en la mortalidad de los estudios observacionales puede ser atribuida a los medicamentos antipsicóticos en comparación con alguna característica(s) de los pacientes.

- Tromboembolismo venoso:

Casos de tromboembolismo venoso, algunas veces fatal, han sido reportados con medicamentos antipsicóticos. Por esto, Deniban debe ser utilizado con precaución en pacientes con factores de riesgo para tromboembolismo.

- Cáncer de mama:

Amisulprida puede aumentar los niveles de prolactina. Por tanto debe usarse con precaución y los pacientes con antecedentes familiares de cáncer de mama se deben monitorizar estrechamente durante la terapia con amisulprida.

- Tumor benigno de pituitaria:

Amisulprida puede aumentar los niveles de prolactina. Casos de tumores de pituitaria benignos como prolactinoma han sido observados durante la terapia con amisulprida.

En caso de niveles muy altos de prolactina o signos clínicos de tumor de la pituitaria (como defectos en el campo visual y dolor de cabeza), se deben realizar imágenes de la pituitaria. Si el diagnóstico de tumor de pituitaria es confirmado, el tratamiento con amisulprida debe suspenderse.

Precauciones:

Se ha reportado hiperglucemia en pacientes tratados con algunos antipsicóticos atípicos, incluyendo amisulprida, por lo tanto, los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus o con factores de riesgo para diabetes que son iniciados en amisulprida, deben tener un adecuado monitoreo glucémico.

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia.

Amisulprida podría disminuir el umbral convulsivo. Por tanto, los pacientes con antecedentes de epilepsia deben vigilarse estrechamente durante el tratamiento con amisulprida.



Amisulprida se elimina por vía renal. En caso de insuficiencia renal severa la dosis debe disminuirse y debe considerarse el tratamiento intermitente.

En pacientes ancianos, amisulprida, como otros neurolépticos, debe usarse con especial cautela a causa de posible riesgo de hipotensión o sedación.

Se han descrito síntomas de abstinencia después de la suspensión abrupta de altas dosis terapéuticas de medicamentos antipsicóticos. La aparición de trastornos de movimientos involuntarios (como acatisia, distonía y discinesia) han sido reportados con amisulprida. Por lo tanto, se recomienda la suspensión gradual de amisulprida.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis se han reportado con el uso de antipsicóticos que incluyen DENIBAN. La presencia de infecciones sin causa aparente o fiebre pueden ser las manifestaciones de una discrasia sanguínea y requiere un estudio hematológico inmediato.

Adminístrese con precaución en enfermedad hepática. Hipertensión.

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.

Embarazo y lactancia

Embarazo:

En animales, amisulprida no mostró toxicidad sobre la reproducción. Se observó disminución de la fertilidad asociada al efecto farmacológico del compuesto (efecto mediado por prolactina). No se observaron efectos teratogénicos de amisulprida.

No se ha establecido la seguridad de amisulprida durante el embarazo humano. Por tanto, no se recomienda el uso del medicamento durante el embarazo, a menos que los beneficios justifiquen los riesgos potenciales.

Los neonatos expuestos a los antipsicóticos, incluido DENIBAN, durante el tercer trimestre de embarazo se encuentran en riesgo de reacciones adversas que incluyen síntomas extrapiramidales y/o abstinencia que pueden variar en severidad y duración luego del nacimiento. Ha habido reportes de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastorno de alimentación. De manera consecuente, los recién nacidos deben monitorizarse cuidadosamente.

Lactancia:



Se desconoce si amisulprida se excreta en la leche materna. Por tanto, la lactación está contraindicada.

Efecto sobre la habilidad de conducir y el uso de máquinas

Aunque se emplee según lo recomendado, amisulprida puede causar somnolencia y visión borrosa, de tal modo que puede afectarse la capacidad para conducir vehículos u operar maquinarias.

Nueva Posología

De manera general, si la dosis diaria es menor o igual a 400 mg, la administración se hará en una sola toma. Por encima de 400 mg, la administración se hará en 2 tomas por día.

Episodios Mixtos con síntomas positivos y negativos

Al inicio del tratamiento, la posología será la que permita controlar los síntomas positivos, o sea de 400 a 800 mg por día. Luego, la posología será adaptada individualmente en función de la respuesta del paciente, con el fin de obtener la dosis mínima eficaz.

Episodios psicóticos agudos

- La posología recomendada por vía oral es de 400 a 800 mg/día; la posología máxima no deberá sobrepasar de 1200 mg/día.

En adelante,

- La posología será mantenida o se adaptará en función de la respuesta del paciente. En todos los casos, la posología del tratamiento de mantenimiento será establecida individualmente con la dosis mínima eficaz.

La ranura de la tableta no es con fines de dosificación.

Insuficiencia renal:

Amisulprida se elimina por vía renal. En insuficiencia renal, la dosis debe reducirse a la mitad en pacientes con depuración de creatinina (CRCL) entre 30 y 60 ml/min, y a un tercio en pacientes con CRCL entre 10 y 30 ml/min.

Puesto que no existe experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (CRCL < 10 ml/min), se recomienda particular cautela en estos pacientes.

- Población Pediátrica:



La seguridad y eficacia de amisulprida no ha sido establecida entre la pubertad y los 18 años: los datos disponibles sobre el uso de amisulprida en adolescentes con esquizofrenia, son limitados. Por lo tanto, no se recomienda el uso de amisulprida entre la pubertad y los 18 años; en niños hasta la pubertad amisulprida está contraindicada.

3.1.11 MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.1.11.1 FLUTOX®

Expediente : 19978406
Radicado : 20181160625
Fecha : 10/08/2018
Interesado : Zambon Colombia

Composición:

Cada 100mL de suspensión contiene 200mg de Cloperastina Fendizoato 354.0 Mg (Equivalente A Cloperastina Hcl)

Forma farmacéutica:
Suspensión oral

Indicaciones:

Alivio sintomático de la tos no productiva

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de sus componentes. No superar la dosis recomendada.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la modificación de la condición de venta para el producto de la referencia.

Nueva condición de venta:
Venta libre

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el medicamento de la referencia no puede ser de venta libre por cuanto la tos habitualmente no requiere tratamiento y cuando lo requiere debe ser bajo diagnóstico y seguimiento médico.



3.1.12 INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES

3.1.12.1 THYMOGAN®

Radicado : 20181210926
Fecha : 12/10/2018
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S

Composición:
Cada vial con 5mL contiene 250mg de Inmunoglobulina Antitimocítica Equina

Forma farmacéutica:
Solución inyectable

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Informa que ya fue conceptuado mediante Acta No. 33 de 2018 SEM, numeral 3.1.12.1.

3.1.12.2 DUPILUMAB SOLUCIÓN INYECTABLE X 30 MG

Radicado : 20181210040
Fecha : 11/10/2018
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora inclusión temporal en el listado de vitales no disponibles, teniendo en cuenta que se solicitó registro sanitario mediante radicado No. 2018122059 el 02 de octubre de 2018, pero los tiempos de aprobación tienen un impacto considerable en el propósito de garantizar la oferta suficiente y el acceso a los pacientes que están actualmente en tratamiento y los nuevos que surjan.





CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que ya fue conceptuado mediante Acta No. 29 de 2018 SEM, numeral 3.1.12.1

3.1.13. UNIFICACIONES

3.1.13.1 CIPROHEPTADINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Ciproheptadina en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: Cada tableta contiene clorhidrato de Ciproheptadina 4 mg, excipientes.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Antihistamínico

Contraindicaciones:

- Este medicamento no debe usarse en bebés recién nacidos o prematuros.
- Madres lactantes: debido al mayor riesgo de antihistamínicos para los bebés en general y para recién nacidos y prematuros, en particular, la terapia antihistamínica es Contraindicado en madres lactantes.

Otras condiciones

- Hipersensibilidad a la ciproheptadina y otras drogas de sustancias químicas similares estructura.
- Terapia con inhibidores de la monoaminooxidasa
- Glaucoma de ángulo cerrado
- Úlcera péptica estenosante
- Hipertrofia prostática sintomática.
- Obstrucción del cuello vesical
- Obstrucción piloroduodenal
- Pacientes ancianos, debilitados.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Advertencias:



Pacientes pediátricos

La sobredosis de antihistamínicos, especialmente en bebés y niños pequeños, puede

Produce alucinaciones, depresión del sistema nervioso central, convulsiones, Paro respiratorio y cardíaco, y muerte.

Los antihistamínicos pueden disminuir el estado de alerta mental; a la inversa, particularmente, en el niño pequeño, en ocasiones pueden producir excitación.

Depresores del SNC

Los antihistamínicos pueden tener efectos aditivos con el alcohol y otros SNC depresores, por ejemplo, hipnóticos, sedantes, tranquilizantes, agentes contra la ansiedad.

Actividades que requieren alerta mental

Se debe advertir a los pacientes acerca de participar en actividades que requieren estado de alerta y coordinación motora, como conducir un automóvil u operar maquinaria.

Los antihistamínicos son más propensos a causar mareos, sedación e hipotensión en pacientes de edad avanzada

Precauciones:

La ciproheptadina tiene una acción similar a la atropina y, por lo tanto, debe usarse con precaución en pacientes con:

Historia del asma bronquial.

Aumento de la presión intraocular.

Hipertiroidismo

Enfermedad cardiovascular

Hipertensión

Los antihistamínicos pueden disminuir el estado de alerta mental; a la inversa, particularmente, en el niño pequeño, en ocasiones pueden producir excitación.

Los pacientes deben ser advertidos sobre la participación en actividades que requieren alerta mental y motor coordinación, como conducir un automóvil u operar maquinaria.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios carcinogénicos a largo plazo con ciproheptadina.

La ciproheptadina no tuvo efecto sobre la fertilidad en un estudio de dos camadas en ratas o en un estudio de dos generaciones en ratones, aproximadamente 10 veces la dosis humana.

La ciproheptadina no produjo daño cromosómico en linfocitos o fibroblastos humanos in vitro; Las dosis altas (10-4M) fueron citotóxicas. La ciproheptadina

Página 289 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





no tuvo ningún efecto mutagénico en la prueba del mutágeno microbiano de Ames; concentraciones de más de 500 mcg / placa inhibieron el crecimiento bacteriano.

Embarazo

Categoría de embarazo B

Se han realizado estudios de reproducción en conejos, ratones y ratas en dosis orales o subcutáneas hasta 32 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos y no han revelado evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto debido a la ciproheptadina. Se ha demostrado que la ciproheptadina es fetotóxica en ratas cuando es administrada por inyección intraperitoneal en dosis cuatro veces la máxima dosis oral recomendada en humanos. Sin embargo, dos estudios en mujeres embarazadas no han demostrado que la ciproheptadina aumente el riesgo de anomalías cuando se administra durante el primer, segundo y tercer trimestre del embarazo. No se observaron efectos teratogénicos en ninguno de los recién nacidos. Sin embargo, debido a que los estudios en humanos no pueden descartar la posibilidad de daño, la ciproheptadina debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Madres lactantes

No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana. Porque muchos los medicamentos se excretan en la leche materna, y debido a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes de ciproheptadina, se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento del medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de dos años no ha sido establecida.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de tabletas de ciproheptadina HCl 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 informada no ha 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 a partir del límite 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





Dosificación y Grupo Etario:

La dosificación debe ser individualizada según las necesidades y la respuesta del paciente.

Pacientes pediátricos

Edad 2 a 6 años.

La dosis diaria total para pacientes pediátricos se puede calcular sobre la base de peso corporal o área corporal utilizando aproximadamente 0.25 mg / kg / día u 8 mg por 2 metros cuadrados de superficie corporal (8 mg / m).

La dosis habitual es de 2 mg (1/2 comprimido) dos o tres veces al día, ajustada como

Necesario para el tamaño y respuesta del paciente. La dosis no debe exceder de 12 mg al día.

Edad 7 a 14 años.

La dosis habitual es de 4 mg (1 tableta) dos o tres veces al día ajustada según sea necesario al tamaño y respuesta del paciente. La dosis no debe superar los 16 mg al día.

Los adultos

La dosis diaria total para adultos no debe exceder los 0,5 mg / kg / día.

El rango es de 4 a 20 mg al día, con la mayoría de los pacientes que requieren de 12 a 16 mg día. Un paciente ocasional puede requerir hasta 32 mg al día para un tratamiento adecuado alivio. Se sugiere que la dosis se inicie con 4 mg (1 tableta) tres veces por vez al día y ajustado según el peso y respuesta del paciente.

Interacciones:

Los inhibidores de la MAO prolongan e intensifican los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos.

Los antihistamínicos pueden tener efectos aditivos con el alcohol y otros depresores del SNC, por ejemplo, hipnóticos, sedantes, tranquilizantes, agentes contra la ansiedad.

Los medicamentos con actividad anti-serotonina, como la ciproheptadina, pueden interferir con los medicamentos antidepresivos que mejoran la serotonina.

La ciproheptadina puede causar un resultado de prueba falso positivo para los medicamentos antidepresivos tricíclicos cuando se evalúa un examen de detección de drogas (por ejemplo, orina, suero).



Reacciones Adversas:

Sistema nervioso central

Sedación y somnolencia (a menudo transitoria), mareos, coordinación perturbada, confusión, inquietud, excitación, nerviosismo, temblor, irritabilidad, insomnio, parestesias, neuritis, convulsiones, euforia, alucinaciones, histeria, debilidad.

Tegumentario

Manifestación alérgica de erupción y edema, transpiración excesiva, urticaria, fotosensibilidad.

Sentidos especiales

Laberintitis aguda, visión borrosa, diplopía, vértigo, acúfenos.

Cardiovascular

Hipotensión, palpitaciones, taquicardia, extrasístoles, shock anafiláctico.

Hematológica

Anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia.

Sistema digestivo

Colestasis, insuficiencia hepática, hepatitis, anomalías de la función hepática, sequedad de boca, malestar epigástrico, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, ictericia.

Genitourinario

Frecuencia urinaria, micción difícil, retención urinaria, menstruaciones tempranas.

Respiratorio

Sequedad de nariz y garganta, engrosamiento de las secreciones bronquiales, opresión en el pecho y sibilancias, congestión nasal.

Varios

Fatiga, escalofríos, dolor de cabeza, aumento del apetito / aumento de peso.

Vía de administración:

Vía Oral

Condición de Venta:

Con formula facultativa



3.1.13.2 ARIPIPAZOL

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Ciproheptadina en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Forma farmacéutica: Tableta recubierta, solución oral, Tableta orodispersable

- Solución oral 100 mg / 100 ml
- Tableta 5 mg
- Tableta 10 mg
- Tableta 15 mg
- Tableta 20 mg
- Tableta 30 mg
- Tableta orodispersable 10 mg
- Tableta orodispersable 15 mg

Indicaciones:

- Tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos y adolescentes de 15 años o más.
- Tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con Trastorno Bipolar I y en la prevención de nuevos episodios maníacos en adultos que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol.
- Tratamiento de hasta 12 semanas de episodios maniáticos moderados a severos en el Trastorno Bipolar I en adolescentes 13 años o más.
- Tratamiento de la agitación psicomotriz e irritabilidad en el trastorno autista en niños mayores de 6 años y adolescentes hasta los 17 años

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a los componentes.

Aripiprazol no debe ser administrado en personas ancianas con psicosis asociada a demencia. Esto es debido a que el grupo de medicamentos antipsicóticos, pueden aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular, o en algunos casos el riesgo de fallecimiento en personas ancianas con demencia asociado a psicosis.

Advertencias y precauciones:

Ancianos

Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de 3 veces, del riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce su mecanismo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos y/o otros pacientes, por lo que se deben utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se ha notificado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. Sin embargo, los pacientes de estos ensayos fallecieron debido a diferentes causas acordes con las expectativas para esta población. No se establece una relación causal entre el tratamiento con aripiprazol y el fallecimiento de pacientes ancianos con demencia.

Pensamientos de suicidio y empeoramiento de la depresión

Los pacientes con trastorno depresivo mayor, tanto adultos como en edad pediátrica, pueden experimentar un empeoramiento de sus síntomas y/o aparición de ideas suicidas, sobre todo al inicio del tratamiento. Cuando se hagan cambios en las dosis o si abandona abruptamente el tratamiento, por lo que los familiares y cuidadores deberán prestar atención y vigilar la posible aparición de los siguientes síntomas: agitación, irritabilidad, pensar en provocarse daño y cambios inusuales de la conducta y humor.

Síndrome neuroléptico maligno

Un complejo de síntomas potencialmente fatal algunas veces referido como síndrome neuroléptico maligno (SNM) ha sido reportado en asociación con la administración de medicamentos antipsicóticos, incluyendo Aripiprazol.

Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir un aumento de creatina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis), e insuficiencia renal aguda. También se han notificado elevaciones de la creatina fosfoquinasa y rabdomiólisis no necesariamente asociadas con el SNM. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta una fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, todos los principios activos antipsicóticos, incluyendo aripiprazol deben ser interrumpidos.

Página 294 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad

Al igual que otros medicamentos pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad con aripiprazol, caracterizadas por síntomas alérgicos.

Aumento de peso

El aumento de peso se ve comúnmente en pacientes con esquizofrenia y manía bipolar debido a la comorbilidad, uso de antipsicóticos conocidos que causan aumento de peso, estilo de vida poco saludable, y puede conducir a complicaciones graves. El aumento de peso debe ser monitorizado en pacientes adolescentes con trastorno bipolar. Si el aumento de peso es clínicamente significativo, debe considerarse la reducción de dosis.

Hiper glucemia y diabetes mellitus

Se ha notificado hiper glucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol. Los factores de riesgo que pueden predisponer a los pacientes a padecer complicaciones graves incluyen la obesidad y la historia familiar de diabetes. Requiere vigilancia de los signos y síntomas de hiper glucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), y monitorizar regularmente.

Así mismo, se han observado alteraciones en el metabolismo de los lípidos en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Patología cardiovascular

Se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a la hipotensión. Puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis y por lo tanto, si esto ocurre, se debe considerar una reducción de la dosis o una titulación más gradual. Se puede considerar una pauta de titulación más lenta en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo adquiridos para el TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con aripiprazol, así como tomarse las correspondientes medidas preventivas.

El tratamiento con aripiprazol puede asociarse con hipotensión ortostática, posiblemente por su efecto antagonista sobre los receptores alfa1-

Página 295 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adrenérgicos. Aripiprazol debe administrarse con precaución a pacientes con enfermedad cardiovascular (antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o trastornos de la conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que predisponen a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia, tratamiento antihipertensivo).

Prolongación del intervalo QT

En ensayos clínicos de aripiprazol, la incidencia de la prolongación del intervalo QT fue comparable al placebo. Como con otros antipsicóticos, aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia familiar de prolongación del intervalo QT o alteraciones electrolíticas.

Discinesia tardía

En ensayos clínicos de hasta un año de duración, se han notificado casos poco frecuentes de discinesia durante el tratamiento con aripiprazol. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con aripiprazol, se debe considerar una reducción de dosis o la interrupción del tratamiento. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso pueden manifestarse después de la interrupción del tratamiento.

Otros síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos pediátricos de aripiprazol se observó acatisia y parkinsonismo. Si aparecen signos y síntomas de otros SEP en un paciente tratado con aripiprazol, se debe considerar una reducción de dosis y una estrecha monitorización clínica.

Disfagia

La dismotilidad esofágica y la aspiración se han asociado al uso de medicamentos antipsicóticos, incluyendo aripiprazol. Aripiprazol y otros medicamentos antipsicóticos deben ser utilizados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Convulsiones

No se han reportado diferencias en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con aripiprazol o con placebo. Sin embargo, como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones.

Los pacientes deben evitar la operación de maquinaria que pueda representar un riesgo, incluyendo automóviles, hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia no les produce somnolencia.

Alteraciones hematológicas



Debido a que se han reportado casos de agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, los factores de riesgo incluyen antecedentes de bajada de glóbulos blancos, leucopenia o neutropenia, es recomendable el control hematológico y de ser necesaria la interrupción del tratamiento.

Al momento de prescribir aripiprazol, se deberá indicar la menor cantidad de tabletas posible que guarde concordancia con el buen manejo del paciente, a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Adicción al juego y otros trastornos del control de los impulsos

Se ha encontrado asociación entre el uso de Aripiprazol con comportamientos impulsivos: juego patológico (incontrolable), e hipersexualidad (pensamientos y/o comportamientos sexuales incontrolables y/o inapropiados).

Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de impulsos incontrolables y la necesidad de vigilar la aparición de cualquier impulso nuevo o en aumento, mientras están siendo tratados con aripiprazol.

Vigilar de cerca la presencia de síntomas de impulsos incontrolables nuevos o que empeoran en los pacientes con mayor riesgo de problemas para el control de impulsos. Estos incluyen los que tienen antecedentes personales o familiares de trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno del control de impulsos, trastorno bipolar, personalidad impulsiva, alcoholismo, abuso de drogas u otras conductas adictivas. Considere la posibilidad de reducir la dosis o suspender el medicamento si tales impulsos se desarrollan.

Los pacientes deben estar atentos a los comportamientos impulso-inusuales e informar a su profesional de la salud, esto incluye un impulso incontrolable de jugar, pensamientos sexuales inusuales, fantasías, deseos, comportamientos, o cualquier otra conducta incontrolable mientras el paciente recibe tratamiento con aripiprazol.

Los pacientes que han tenido problemas de juego en el pasado pueden estar en un mayor riesgo de ludopatía y deben ser cuidadosamente monitoreados por su profesional de la salud.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Debido a información de seguridad insuficiente en humanos y datos inciertos en estudios de reproducción animal, este medicamento no debe utilizarse en el embarazo, a menos que el beneficio esperado justifique claramente un riesgo

Página 297 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





potencial en el feto. Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como aripiprazol) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas como síntomas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.

Lactancia:

Aripiprazol se excreta en la leche materna humana. Se debe suspender la lactancia si están tomando aripiprazol.

Fertilidad:

Aripiprazol no afectó a la fertilidad, según los datos de estudios de toxicidad reproductiva.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Teniendo en cuenta sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, aripiprazol puede interferir con actividades que requieran alerta mental. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan o utilicen maquinaria hasta que se conozca la susceptibilidad individual

Dosificación

Adultos

La dosis máxima diaria no deberá exceder 30 mg/día.

Esquizofrenia: la dosis recomendada de inicio es de 10 ó 15 mg/día con una dosis de mantenimiento de 15 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 15 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores.

Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I

La dosis de inicio recomendada es de 15 mg administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas en monoterapia o terapia combinada. Algunos pacientes podrían beneficiarse de dosis mayores.

Prevención de recaídas de episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I



Para prevenir las recaídas de episodios maníacos en pacientes que han estado tomando aripiprazol en monoterapia o terapia combinada, continuar con la misma dosis. Se deben considerar ajustes de la posología diaria, incluyendo reducción de la dosis, según el estado clínico.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Esquizofrenia en adolescentes de 15 años y más

La dosis recomendada es 10 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas.

El tratamiento debería ser iniciado con 2 mg (usando solución oral 1 mg/ml) durante 2 días, incrementado a 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis recomendada diaria de 10 mg.

En caso necesario, aumentos de dosis posteriores deberían ser administrados en incrementos de 5 de mg sin exceder la dosis máxima diaria de 30 mg.

Aripiprazol es eficaz en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 10 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores.

No está recomendado en esquizofrenia en pacientes menores de 13 años debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia.

Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más

La dosis recomendada es 10 mg/día administrada una vez al día independientemente de las comidas. Se debe iniciar el tratamiento con 2 mg (1 mg/ml solución oral) durante 2 días, valorando utilizar 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis diaria recomendada de 10 mg. La duración del tratamiento debe ser la mínima necesaria para el control de los síntomas y no debe exceder de 12 semanas. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis superiores a la dosis diaria de 10 mg, y una dosis diaria de 30 mg se asocia con una incidencia sustancialmente mayor de efectos adversos significativos incluyendo eventos relacionados con SEP, somnolencia, fatiga y aumento de peso. Por lo tanto, dosis superiores de 10 mg/día se deben usar en casos excepcionales y con una estrecha monitorización clínica. Los pacientes más jóvenes tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos asociados con aripiprazol. Por ello, no se recomienda el uso de aripiprazol en pacientes menores de 13 años.



Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes que presentan insuficiencia hepática grave, los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones. En estos pacientes debe ajustarse la dosis cuidadosamente. Sin embargo, se debe utilizar la dosis máxima de 30 mg/día con precaución en pacientes que presentan insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia Renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada

La eficacia en el tratamiento de esquizofrenia y trastorno bipolar I en pacientes de 65 años y más no ha sido establecida. Debido a una mayor sensibilidad en esta población se debe considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos.

Ajuste de la dosis debido a interacciones

Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inhibidores de CYP3A4 o CYP2D6, debe reducirse la dosis de aripiprazol. Cuando se deje el tratamiento conjunto con inhibidores de CYP3A4 o CYP2D6, la dosis de aripiprazol debe ser aumentada. Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inductores de CYP3A4, la dosis de aripiprazol debe aumentarse. Cuando se deje el tratamiento combinado con inductores de CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe entonces reducirse a la dosis recomendada.

Vía de Administración: Oral.

Los comprimidos orodispersables o la solución oral se utilizan como una alternativa de los comprimidos en pacientes que tengan dificultad para tragar.

Interacciones: Aripiprazol potencia los efectos cognitivos y motores cuando se administra concomitantemente con el alcohol.

La hipotensión se evidencia con la administración conjunta con medicamentos antihipertensivos como los antagonistas alfa 1 adrenérgicos.



Agentes inductores del citocromo P450 3 A 4 incrementan la depuración de aripiprazol: como carbamazepina y otros como: Rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbital, primidona

Agentes inhibidores del citocromo P450 3 A 4 como: Ketoconazol, itraconazol, inhibidores de la proteasa del VIH y del CYP2D6 como: Paroxetina, fluoxetina, quinidina, incrementan los niveles de Aripiprazol por inhibición de su eliminación.

No se han encontrado cambios clínicamente significativos si se administra aripiprazol conjuntamente con valproato de sodio, litio, warfarina u omeprazol. Se debe utilizar con precaución con medicamentos de acción central como estimulantes o depresores sistema nervioso central.

El uso de medicamentos anticolinérgica puede reducir la temperatura corporal. Los antagonistas H2, como: Famotidina reducen la tasa de absorción del aripiprazol sin tener un efecto clínico significativo.

Síndrome serotoninérgico Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico en pacientes en tratamiento con aripiprazol, especialmente en casos de tratamiento concomitante con otros medicamentos serotoninérgicos como ISRS/IRSN, o con medicamentos conocidos por aumentar las concentraciones de aripiprazol

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos controlados con placebo son acatisia y náuseas manifestándose cada una en más del 3 % de los pacientes tratados con aripiprazol oral. Todas las RAM están incluidas según el sistema de clasificación de órganos, frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción alérgica (p. ej., reacción anafiláctica,



			angioedema, incluyendo inflamación de la lengua, edema de la lengua, edema del rostro, prurito o urticaria)
Trastornos endocrinos		Hiperprolactinemia	Coma diabético hiperosmolar Cetoacidosis diabética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Diabetes mellitus	Hiperglucemia	Hiponatremia Anorexia Peso disminuido Ganancia de peso
Trastornos psiquiátricos	Insomnio Ansiedad Inquietud	Depresión Hipersexualidad	Intento de suicidio, ideación suicida y suicidio consumado Juego patológico Trastornos del control de los impulsos Atracones Compra compulsiva Poriomanía Agresividad Agitación Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Acatisia Trastorno extrapiramidal Temblor Cefalea Sedación Somnolencia Mareo	Discinesia tardía Disonía	Síndrome neuroléptico maligno (SNM) Convulsión del gran mal Síndrome serotoninérgico Trastornos del habla
Trastornos oculares	Visión borrosa	Diplopía	
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Muerte súbita inexplicable <i>Torsades de pointes</i> Prolongación del intervalo QT Arritmia ventricular Parada cardíaca Bradicardia
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática	Tromboembolismo venoso (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa



			profunda) Hipertensión Síncope
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hipo	Neumonía por aspiración Laringoespasmo Espasmo orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Dispepsia Náuseas Hipersecreción salival Vómitos		Pancreatitis Disfagia Diarrea Molestia abdominal Molestias en el estómago
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática Hepatitis Ictericia Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de la gamma glutamil transferasa (GGT) Aumento de la fosfatasa alcalina
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción Reacción de fotosensibilidad Alopecia Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Rabdomiolisis Mialgia Rigidez
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria Retención urinaria
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales			Síndrome de supresión de fármacos en neonatos
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga		Trastorno de la regulación de la temperatura (p. ej., hipotermia, pirexia) Dolor torácico Edema periférico



Exploraciones complementarias			Glucosa elevada en sangre Hemoglobina glicosilada aumentada Fluctuación de la glucosa en sangre Creatinfosfoquinasa en sangre elevada
-------------------------------	--	--	--

Condición de venta: con fórmula médica

Vía de administración: oral

Norma farmacológica: neurolépticos, antipsicóticos, tranquilizantes mayores: 19.16.0.0.N10.

3.1.13.3 CLORTALIDONA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo clortalidona en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración: Cada tableta recubierta contiene: 50 mg de Clortalidona.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Diurético: Hipertensión arterial esencial o nefrogénica o sistólica aislada, como terapia primaria en combinación con otros agentes antihipertensivos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a clortalidona y otros derivados de sulfonamida o a alguno de los excipientes.
- Hipocalemia refractaria o situaciones que implican una mayor pérdida de potasio, hiponatremia e hipercalcemia.
- Anuria, insuficiencia hepática o renal severa (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- Hiperuricemia sintomática (antecedentes de gota o cálculos de ácido úrico).
- Hipertensión durante el embarazo.



- Enfermedad de Addison sin tratamiento y terapia de litio de manera concomitante

Advertencias y Precauciones:

Clortalidona debe usarse con precaución en pacientes con función hepática alterada o enfermedad hepática progresiva ya que cambios menores en el balance de líquidos y electrolitos debido a diuréticos tiazídicos pueden precipitar el coma hepático, especialmente en pacientes con cirrosis hepática.

Electrolitos:

El tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha asociado con alteraciones electrolíticas como hipocalcemia, hipomagnesemia, hipercalcemia e hiponatremia. La hipocalcemia puede aumentar la excitabilidad del corazón o exagerar su respuesta a los efectos tóxicos de la digital.

Como todos los diuréticos tiazídicos, la diuresis de potasio inducida por clortalidona depende de la dosis y su grado varía de individuo a individuo. De 25 a 50 mg/día, la reducción de las concentraciones séricas de potasio es, en promedio, de 0.5 mmol/l. En la terapia crónica, las concentraciones séricas de potasio deben controlarse al inicio de la terapia y luego después de 3-4 semanas. Después de este período, y si el balance de potasio no se ve alterado por factores adicionales (p. Ej., vómito, diarrea, cambios en la función renal, etc.), las determinaciones de este parámetro deben realizarse a intervalos de 4 a 6 meses.

Si es necesario, clortalidona se puede combinar con suplementos orales de potasio o con un diurético ahorrador de potasio (p. Ej., Triamtereno). En el caso del tratamiento combinado, se debe controlar el potasio sérico. Si la hipocalcemia se acompaña de signos clínicos (p. Ej., debilidad muscular, paresia y alteración del ECG), clortalidona debe suspenderse.

El tratamiento combinado que consiste en clortalidona y una sal de potasio o un diurético ahorrador de potasio debe evitarse en pacientes tratados con inhibidores de la ECA o inhibidores de la angiotensina II.

El control de los electrolitos séricos está particularmente indicado en ancianos.

Efectos metabólicos:

La clortalidona puede elevar el nivel sérico de ácido úrico, pero los ataques de gota son poco frecuentes durante el tratamiento crónico.



Aunque la tolerancia a la glucosa puede verse afectada negativamente, la diabetes mellitus rara vez se produce durante el tratamiento.

Se informaron de aumentos pequeños y parcialmente reversibles en las concentraciones plasmáticas de colesterol total, triglicéridos o colesterol de lipoproteínas de baja densidad en pacientes durante el tratamiento a largo plazo con tiazidas y diuréticos de tipo tiazídico. La relevancia clínica de estos hallazgos es un tema de debate.

Clortalidona no debe usarse como medicamento de primera línea para el tratamiento a largo plazo en pacientes con diabetes mellitus manifiesta o en sujetos que reciben tratamiento para la hipercolesterolemia (dietética o combinada).

Otros efectos:

El efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA o de los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II se ve potenciado por agentes que aumentan la actividad de la renina plasmática (diuréticos). Se recomienda que el diurético se reduzca en dosis o se retire durante 2 a 3 días y/o que la terapia se inicie con una dosis inicial baja del inhibidor de la ECA o del bloqueador del receptor de la angiotensina II. Los pacientes deben controlarse durante varias horas después de la primera dosis.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Clortalidona está contraindicado en el tratamiento de la hipertensión durante el embarazo.

Clortalidona, como otros diuréticos, puede causar hipoperfusión placentaria. Las tiazidas y los diuréticos relacionados ingresan a la circulación fetal y pueden causar alteraciones electrolíticas. Se ha informado trombocitopenia neonatal con tiazidas y diuréticos relacionados.

Lactancia

Clortalidona pasa a la leche materna. Por razones de seguridad, la clortalidona debe evitarse en madres lactantes.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de la clortalidona sobre la fertilidad humana.



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Clortalidona puede alterar las reacciones del paciente, por ejemplo, en la conducción o el uso de máquinas, especialmente al inicio del tratamiento.

Dosificación y Grupo Etario:

Como con todos los diuréticos, la dosis de clortalidona debe comenzarse con la dosis efectiva más baja. Esta dosis debe titularse de acuerdo con la respuesta individual del paciente para obtener el máximo beneficio terapéutico, minimizando los efectos secundarios.

Se recomienda una sola dosis, ya sea diariamente o cada dos días, para tomarla por la mañana con comida.

Adultos:

Hipertensión

El rango de dosis clínicamente útil es 12.5-50 mg/día. Las dosis iniciales recomendadas son de 12.5 mg/día o 25 mg/día, siendo esta última suficiente para producir el efecto hipotensor máximo en la mayoría de los pacientes. Para una dosis dada, el efecto completo se logra después de 3-4 semanas. Si la disminución de la presión arterial resulta inadecuada con 25 o 50 mg/día, se recomienda el tratamiento combinado con antihipertensivos, como betabloqueantes, reserpina e inhibidores de la ECA.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada:

La dosis efectiva más baja de clortalidona se recomienda para pacientes de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, la eliminación de clortalidona es más lenta que en adultos jóvenes sanos, aunque la absorción es la misma. Por lo tanto, se recomienda una estrecha observación médica.

Insuficiencia renal

La dosis efectiva más baja de clortalidona también se recomienda para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La clortalidona y los diuréticos tiazídicos pierden su efecto diurético cuando el aclaramiento de creatinina es <30 ml/min. Clortalidona está contraindicada en insuficiencia renal severa.



Insuficiencia hepática:

Clortalidona no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática severa.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: La administración de clortalidona puede afectar la acción de los siguientes medicamentos:

Sales de litio: los diuréticos pueden reducir la excreción de litio, lo que aumenta los niveles séricos de litio, por lo cual se deben controlar los niveles séricos de litio. En los casos en que el litio induce poliuria, los diuréticos pueden ejercer un efecto antidiurético paradójico.

Derivados de Curare (bloqueadores neuromusculares): la hipopotasemia inducida por diuréticos potencia la acción neuromuscular bloqueante de los derivados de curare.

Medicamentos antihipertensivos: los diuréticos potencian la acción de los fármacos antihipertensivos (por ejemplo, guanetidina, metildopa, betabloqueadores, vasodilatadores, antagonistas del calcio e inhibidores de la ECA).

Agentes antidiabéticos: puede ser necesario ajustar la dosificación de insulina y agentes antidiabéticos orales debido al riesgo de una reducción en el efecto hipoglucemiante causado por la posible reducción de la liberación de insulina por el páncreas debido al efecto hipopotasémico.

Digital: la hipocalemia inducida por tiazida o la hipomagnesemia pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.

Alopurinol: la administración concurrente de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Amantadina: la administración simultánea de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

Diazóxido: la administración concurrente de diuréticos tiazídicos puede potenciar el efecto hiperglucémico del diazóxido.





Agentes citotóxicos (p. Ej., Ciclofosfamida, metotrexato): la administración simultánea de diuréticos tiazídicos puede reducir la excreción renal de agentes citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

Sales de calcio y vitamina D: la administración de diuréticos tiazídicos con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio debido a la inhibición de la excreción urinaria.

La acción de la clortalidona puede verse afectada por la administración de los siguientes medicamentos:

Corticosteroides, ACTH, agonistas β_2 , anfotericina y carbenoxolona: el efecto hipocalémico de los diuréticos puede verse potenciado por los corticosteroides, la ACTH, los agonistas β_2 , la anfotericina y la carbenoxolona.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos: la administración concomitante de ciertos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, indometacina) puede reducir la actividad diurética y antihipertensiva de los diuréticos; ha habido informes aislados de un deterioro de la función renal en pacientes predispuestos.

Agentes anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno): la biodisponibilidad de los diuréticos de tipo tiazídico puede aumentar con agentes anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno), aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y la tasa de vaciado del estómago.

Resinas de intercambio aniónico (p. Ej., Colestiramina): la absorción de los diuréticos tiazídicos está alterada en presencia de resinas de intercambio aniónico como la colestiramina. Se puede esperar una disminución en el efecto farmacológico.

Ciclosporina: el tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones tipo gota.

Reacciones adversas

Las categorías de frecuencias se definen del modo siguiente: muy raras $<0.01\%$, raras $\leq 0.01\%$ a $\leq 0.1\%$; poco frecuentes $\leq 0.1\%$ a $<1\%$; frecuentes $\leq 1\%$ a $<10\%$; muy frecuentes $\geq 10\%$.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis y eosinofilia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: principalmente a dosis más altas, hipocalemia, hiperuricemia y aumento de los lípidos en la sangre.

Frecuentes: hiponatremia, hipomagnesemia, hiperglucemia, pérdida del apetito.

Raras: hipercalcemia, glucosuria, diabetes mellitus con control inadecuado y gota.

Muy raras: alcalosis hipoclorémica.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos.

Raras: parestesia, dolor de cabeza.

Trastornos oculares

Raras: trastornos en la visión.

Trastornos cardíacos:

Raras: arritmia cardíaca.

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión ortostática, que puede verse agravada por el alcohol, los anestésicos o los sedantes.

Raras: vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: edema pulmonar no cardiogénico.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dificultad gastrointestinal menor.

Raras: náuseas y vómitos leves, dolor gástrico, estreñimiento y diarrea.

Muy raras: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Raras: colestasis intrahepática o ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: urticaria y otras formas de erupciones.

Raras: reacción de fotosensibilidad.

Trastornos renales y urinarios



Muy raros: Nefritis intersticial.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Frecuentes: disfunción eréctil.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

Norma farmacológica: 7.5.0.0.N10

3.1.13.4 CLORURO DE SODIO, CLORURO DE POTASIO, CITRATO DE SODIO DIHIDRATADO, DEXTROSA MONOHIDRATO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos cloruro de sodio, cloruro de potasio, citrato de sodio dihidratado y dextrosa monohidrato en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

(Cloruro de sodio 3.5 g, cloruro de potasio 1.5 g, citrato de sodio dihidratado 2.9 g, dextrosa monohidrato 20 g) /1000 ml

Forma farmacéutica:

Polvo para reconstituir a solución oral

Indicaciones:

Sales de rehidratación oral

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.**
- **Pacientes con oliguria o anuria prolongadas.**
- **Pacientes con vómitos importantes y continuos.**
- **Pacientes con conocida malabsorción de glucosa.**
- **Pacientes diabéticos**
- **Prematuros y niños menores de 1 mes.**
- **Pacientes con incapacidad de deglución**
- **Pacientes con obstrucción intestinal.**
- **Abatimiento pre-shock, en el que se debe hacer la administración oral por sonda gástrica o intravenosa de suero Ringer y otros.**
- **Ileo paralítico.**
- **Insuficiencia renal.**
- **Perforación intestinal.**





Advertencias y precauciones especiales de empleo:

No es apropiada su administración cuando la rehidratación parenteral está indicada, como en deshidratación severa y vómitos intratables.

La leche de vaca debe limitarse a 150 ml cada cuatro horas, y si la diarrea empeora, se eliminará la leche de vaca sustituyéndola por otro alimento proteínico.

La alimentación con leche materna debe continuar entre las administraciones de solución de rehidratación oral.

La alimentación normal puede continuar cuando el déficit de fluidos inicial se ha corregido.

No deben administrarse purgantes.

Este medicamento contiene 20 gramos de glucosa por sobre, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con malabsorción de glucosa o galactosa y en pacientes con diabetes mellitus.

Este medicamento contiene 90 mmol (2 g) de sodio por sobre, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Este medicamento contiene 20mmol (0,78g) de potasio por sobre, lo que deberá tenerse en cuenta en el caso de pacientes con insuficiencia renal o con dietas pobres en potasio.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110).

Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de Sueroral Casen polvo para solución oral en mujeres embarazadas.

Lactancia

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de Sueroral Casen polvo para solución oral durante la lactancia.



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas **No procede**

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento debe ser reconstituido sólo con agua y en el volumen establecido. Si es necesario el agua podría hervirse previamente. La solución debe prepararse a temperatura ambiente y administrarse en las primeras 24 horas de la preparación.

La solución no debe ser hervida tras su preparación. No deben añadirse otros ingredientes como azúcar.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis de solución para rehidratación oral deberá ser calculada individualmente en función del peso corporal y la situación y gravedad del cuadro que presente.

En general, se recomienda la siguiente posología:

Población pediátrica

Lactantes mayores de un mes:

La dosis recomendada es de aproximadamente 1 – 1,5 veces su volumen usual de alimento. Se recomienda administrar la solución, frecuentemente, en pequeñas cantidades y lentamente. Los lactantes a los que se les administren 150 ml de solución por kg de peso corporal en menos de 24 horas, deberán tomar agua frecuentemente para evitar la hipernatremia y apagar la sed.

Niños a partir de 1 año

La dosis recomendada es de aproximadamente 200 ml por cada deposición diarreica. Se recomienda administrar la solución frecuentemente, en pequeñas cantidades y lentamente; entre 25-30 ml de solución cada 10 – 15 minutos.

Adultos:

Se recomienda administrar de 200 a 400 ml de solución por cada deposición diarreica.

En casos de deshidratación grave que se traten por vía intravenosa con suero Ringer o solución fisiológica, una vez vencido el shock y el enfermo pueda beber, se puede continuar el tratamiento con la solución oral.



Se recomienda continuar el tratamiento mientras dura la diarrea, y una vez finalizada ésta, hasta que el clínico aprecie que se ha conseguido la rehidratación, lo que normalmente se consigue en 4 ó 5 días.

Pacientes de edad avanzada

La pauta posológica recomendada es la misma que para adultos.

Insuficiencia hepática

En este caso no es necesario ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal no se deberá administrar en ningún caso.

Vía de administración:

Oral

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

Reacciones Adversas:

Las frecuencias de reacciones adversas se ordenan según lo siguiente: Muy frecuentes ($>1/100$), poco frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), Muy raras ($<1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Pueden aparecer vómitos cuando se administra demasiado rápido, debiéndose interrumpir 10 minutos la administración, para reanudarse, posteriormente, dando cantidades menores de un modo más frecuente.

El riesgo de hipernatremia o sobrehidratación con soluciones de rehidratación oral es bajo en pacientes con función renal normal. En pacientes con deterioro renal, la sobredosificación puede dar lugar a hipernatremia e hiperkaliemia.

Condición de Venta: Sin fórmula facultativa



3.1.13.5 KETOTIFENO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Ketotifeno en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada tableta contiene 1 mg de ketotifeno

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Profiláctico de los ataques de asma bronquial y de la rinitis alérgica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ketotifeno o a cualquiera de los excipientes. Embarazo y lactancia. Epilepsia o antecedentes de convulsiones.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Se han descrito convulsiones durante el tratamiento con ketotifeno. Ketotifeno puede reducir el umbral convulsivo y, por ese motivo, está contraindicado en los pacientes con antecedentes de epilepsia.

Puede potenciar los depresores del Sistema Nervioso Central. Puede producir somnolencia, por lo tanto, debe evitarse manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

Cuando se inicie un tratamiento a largo plazo con ketotifeno no deberán retirarse de forma brusca los medicamentos que ya se estén usando para controlar los síntomas del asma o prevenirlo. Esto se aplica especialmente a los corticoesteroides sistémicos, y ello debido a la posible existencia de insuficiencia corticosuprarrenal en los pacientes dependientes de los esteroides; en tales casos, la recuperación de una respuesta hipofisopararrenal normal al estrés puede demorar hasta 1 año.

En raros casos se ha observado una disminución reversible del número de trombocitos en los pacientes que recibieron ketotifeno junto con antidiabéticos orales (biguanidas). Por ello, se deberá determinar el número de trombocitos en los pacientes que toman biguanidas de forma concomitante.

Página 315 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ketotifeno no interrumpe eficazmente las crisis de asma una vez establecidas. Ketotifeno no es un sustituto de tratamiento corticoesteroideo (inalado o sistémico) cuando los corticoesteroides estén indicados en el tratamiento del asma.

La administración concomitante de ketotifeno con agentes antidiabéticos orales (biguanidas) conlleva un riesgo de trombocitopenia. La administración simultánea de ketotifeno y estos fármacos se debe evitar.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

A pesar de que los estudios en animales no han mostrado ningún efecto teratogénico, no se ha establecido su seguridad en mujeres embarazadas. Por consiguiente, no debe utilizarse ketotifeno durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Lactancia:

Ketotifeno se excreta en la leche materna de ratas. Mientras que no se disponga de datos en humanos, el tratamiento con ketotifeno está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad:

No hay datos disponibles del efecto de ketotifeno sobre la fertilidad en humanos. Los estudios realizados en animales no mostraron efectos perjudiciales en la fertilidad a las dosis clínicas recomendadas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante los primeros días de tratamiento con ketotifeno es posible que el paciente no reaccione de la forma habitual, por lo que deberá ser cauteloso a la hora de conducir vehículos o manejar máquinas.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años:

1 mg administrado dos veces al día (con el desayuno y la cena). En pacientes susceptibles a sedación, puede estar recomendado el aumento paulatino de la dosis durante la primera semana de tratamiento, empezando con 0,5 mg dos veces al día o 1 mg por la noche, incrementando posteriormente la dosis hasta alcanzar la dosis terapéutica total de 1 mg dos veces al día. En casos

Página 316 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



necesarios, la dosis diaria podrá incrementarse a 4 mg, repartidos en dos tomas al día.

Niños entre 6 meses a 6 años:

0,05 mg/kg de peso administrados dos veces al día (con el desayuno y la cena).

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años): la experiencia con ketotifeno muestra que los pacientes de edad avanzada no tienen requisitos especiales.

Insuficiencia renal: no se han llevado a cabo estudios en pacientes con insuficiencia renal. Dado que su eliminación mayoritaria ocurre por vía urinaria (60 a 70%), se recomienda evitar el uso de ketotifeno en caso de insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: no se han llevado a cabo estudios en pacientes con insuficiencia hepática. En vista del metabolismo hepático del ketotifeno, es preferible evitar el uso de ketotifeno en caso de insuficiencia hepática.

Forma de administración:

En pacientes (ej. niños y personas de edad avanzada) en los que la tableta no es la forma farmacéutica adecuada, se recomienda utilizar la solución oral.

Las tabletas deben tomarse enteras.

Vía de administración:

Vía oral

Interacciones:

Ketotifeno puede potenciar los efectos de los depresores del Sistema Nervioso Central, de los antihistamínicos, anticoagulantes y del alcohol.

Debido al riesgo de trombocitopenia, se debe evitar la administración simultánea de ketotifeno y fármacos antidiabéticos orales (biguanidas).

El ketotifeno incrementa el efecto de los broncodilatadores, por lo que se deberá reducir su frecuencia de uso cuando sean administrados de forma concomitante con ketotifeno.





Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se categorizan de acuerdo al sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA, y están clasificadas bajo títulos de frecuencia, utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$) y Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Infecciones e infestaciones.

Poco frecuentes: cistitis.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Eritema multiforme, Síndrome de Stevens Johnson, reacciones cutáneas severas.

Trastornos del metabolismo y trastornos nutritivos

Raras: aumento de peso.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: agitación, irritabilidad, insomnio, nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: sedación.

Poco Frecuentes: mareos.

No conocida: convulsiones, somnolencia, cefaleas.

Trastornos gastrointestinales

Poco Frecuentes: sequedad de boca.

No conocida: vómitos, náuseas, diarreas.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

No conocida: rash, urticaria.

1La sedación, sequedad de boca y mareos pueden ocurrir al inicio del tratamiento, pero generalmente se resuelven espontáneamente con el tratamiento continuo.

2Se han observado síntomas de estimulación del SNC, como agitación, irritabilidad, insomnio y nerviosismo, especialmente en niños.



Sobredosis:

Signos y síntomas:

Los principales síntomas de una sobredosis aguda son: somnolencia a sedación intensa, confusión y desorientación, taquicardia e hipotensión; especialmente en niños, convulsiones o hiperexcitabilidad; coma reversible.

Tratamiento:

El tratamiento debería ser sintomático. Se procederá a un vaciado de estómago si se ha sido ingerido recientemente. La administración de carbón activado puede resultar asimismo beneficiosa. En caso necesario, se recomienda efectuar un tratamiento sintomático y monitorización del sistema cardiovascular; si aparecen excitación o convulsiones, administrar barbitúricos de acción corta o benzodiazepinas. El ketotifeno no puede ser eliminado mediante diálisis.

Condición de Venta:

Con fórmula facultativa.

Norma Farmacológica 3.0.0.0.N10

3.1.13.6 FENTANILO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Fentanilo citrato equivalente a Fentanilo en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Cada 2 ml de solución contienen 0.157 mg de Fentanilo citrato equivalente a 0.1 mg de Fentanilo.

Cada 5 ml de solución contienen 0.3925 mg de Fentanilo citrato equivalente a 0.25 mg de Fentanilo.

Cada 10 ml de solución contienen 0.785 mg de Fentanilo citrato equivalente a 0.5 mg de Fentanilo.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Analgésico, narcótico, coadyuvante en la inducción de la anestesia.



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al fentanilo, a cualquier otro opioide, o a los demás componentes del producto, depresión respiratoria, cianosis, alcoholismo agudo, presión intracraneal elevada, asma bronquial o cualquier otra enfermedad obstructiva de la vía aérea, obstrucción gastrointestinal o sospecha de la misma, niños menores de 2 años.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Es un medicamento de control especial, se debe respetar las regulaciones del estado en estupefacientes. Debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica por profesionales capacitados en anestesia, en el tratamiento del dolor y en el manejo de efectos adversos respiratorios asociados con opioides potentes.

Debe administrarse con precaución en pacientes con hipotiroidismo, miastenia grave, insuficiencia adrenocortical, hipertrofia prostática o shock.

Debido a los efectos de los agonistas de opiáceos en el tracto gastrointestinal, el fentanilo no debe utilizarse en pacientes con enfermedad gastrointestinal incluyendo la obstrucción gastrointestinal o íleo, la colitis ulcerosa, o estreñimiento pre-existente. Los pacientes con colitis ulcerosa aguda u otra enfermedad inflamatoria intestinal pueden ser más sensibles a los efectos astringentes de los agonistas opiáceos.

Al igual que todos los opioides, existe un riesgo de depresión respiratoria clínicamente significativo, asociado al uso de fentanilo que está relacionada con la dosis y puede ser revertida por un antagonista opioide específico. La analgesia profunda está acompañada de depresión respiratoria marcada, la cual puede persistir o reaparecer en el período postoperatorio. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo vigilancia adecuada. El equipo de resucitación y los antagonistas opioides deben estar inmediatamente disponibles. La hiperventilación durante la anestesia puede alterar las respuestas del paciente al CO₂, y por lo tanto afectar la respiración postoperatoria. Deberán adoptarse precauciones especiales durante el ajuste de la dosis de fentanilo, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica u otras patologías que puedan predisponer a la depresión respiratoria (como miastenia gravis) debido al riesgo de una depresión respiratoria adicional, que pueda producir insuficiencia respiratoria.

Debe administrarse con extrema precaución en pacientes que puedan ser especialmente sensibles a los efectos intracraneales de la hipercapnia, como

Página 320 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los que muestren evidencia de presión intracraneal elevada, reducción de la conciencia, coma o tumores cerebrales. En pacientes con lesiones craneales, el curso clínico puede enmascarse por el uso de opioides. En estos casos, los opioides deberán utilizarse sólo si es estrictamente necesario.

Existe un riesgo de rigidez muscular, que puede involucrar a los músculos torácicos, pero puede evitarse a través de las siguientes medidas: inyección intravenosa lenta (usualmente suficiente para las dosis más bajas), premedicación con benzodiacepinas y uso de relajantes musculares. Puede ocurrir movimientos (mio)clónicos no epilépticos.

El fentanilo puede provocar bradicardia y debe administrarse con precaución en pacientes con bradiarritmias previas o ya existentes. Puede ocurrir bradicardia y posiblemente paro cardíaco cuando fentanilo se combina con relajantes musculares no vagolíticos. La bradicardia se puede tratar con atropina. Los opioides pueden inducir hipotensión, especialmente en los pacientes hipovolémicos. Se deben tomar medidas apropiadas para mantener una presión arterial estable.

Se recomienda reducir la dosificación en los pacientes de edad avanzada y debilitados. Los opioides deben ser ajustados con precaución en pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: hipotiroidismo no controlado, enfermedad pulmonar, reserva respiratoria disminuida, alcoholismo o función hepática o renal deteriorada. Tales pacientes también requieren monitoreo postoperatorio prolongado. El uso de fentanilo en pacientes con insuficiencia hepática o renal, puede aumentar su biodisponibilidad y disminuir su aclaramiento sistémico, lo que puede dar lugar a su acumulación, aumentando y prolongando los efectos opioides.

Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidrepressivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico.

El desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal puede aparecer con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), y con los fármacos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la monoamino oxidasa [MAO]). Esto puede ocurrir con la dosis recomendada.



El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios en el estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (p. ej., taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (p. ej., hiperreflexia, descoordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea).

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

La administración repetida de opioides como fentanilo, puede producir tolerancia y dependencia física y/o fisiológica.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad:

No hay datos disponibles sobre la fertilidad en humanos. En estudios con animales, la fertilidad en machos y hembras se vio afectada a dosis que producen sedación.

Embarazo:

No se dispone de datos adecuados acerca del uso de fentanilo en mujeres embarazadas. El fentanilo puede atravesar la placenta al inicio del embarazo. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en el ser humano, por lo tanto, fentanilo no se debe utilizar en el embarazo, salvo que sea claramente necesario.

No se recomienda la administración intramuscular (IM) o intravenosa (IV) durante el parto (incluyendo cesárea) ya que el fentanilo atraviesa la barrera placentaria y puede provocar depresión respiratoria del feto. Si se administra fentanilo, se debe tener inmediatamente disponible el equipo de respiración asistida para la madre y el infante, si es requerido. Siempre debe estar disponible un antagonista opioide para el niño.

Lactancia:

Fentanilo es excretado en la leche materna humana. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia o el uso de la leche materna extraída durante las 24 horas siguientes a la administración de este fármaco. Se debe considerar el riesgo/beneficio de la lactancia después de la administración de fentanilo.

Efectos sobre la capacidad para conducir u operar máquinas



Este medicamento puede afectar la función cognitiva y la capacidad del paciente para conducir de manera segura.

Los pacientes solo deben manejar u operar una máquina cuando ha transcurrido tiempo suficiente (al menos 24 horas) después de la administración de fentanilo.

Dosificación y Grupo Etario:

Debe utilizarse la dosis efectiva más baja por el tiempo más corto compatible con los objetivos del tratamiento. La dosificación de fentanilo se debe individualizar teniendo en cuenta la edad, peso corporal, estado físico y condición patológica subyacente, uso de otros fármacos, severidad del dolor, tipo de cirugía y anestesia, experiencia analgésica previa, y los factores de riesgo de adicción, abuso y uso indebido.

Adultos

Adyuvante a la anestesia general:

- Procedimientos quirúrgicos menores: 2 mcg/kg (0.002 mg/kg; 0.04 mL/kg) administrados por vía intravenosa. Dosis de mantenimiento: 2 mcg/kg (0.002 mg/kg; 0.04 mL/kg), dosis adicionales generalmente no son necesarias en este tipo de procedimientos.
- Procedimientos quirúrgicos mayores: 2 a 20 mcg/kg (0.002 mg/kg a 0.02 mg/kg; 0.04 a 0.4 mL/kg) administrados por vía intravenosa. Dosis de mantenimiento: 2 a 20 mcg/kg (0.002 mg/kg a 0.02 mg/kg; 0.04 a 0.4 mL/kg) administrados por vía intravenosa o vía intramuscular según sea necesario, cuando el movimiento o cambios en los signos vitales indican estrés quirúrgico o disminución de la analgesia.
- Cirugía a corazón abierto, procedimientos neurológicos u ortopédicos complicados y prolongados: 20 a 50 mcg/kg (0.02 mg/kg a 0.05 mg/kg; 0.4 a 1 mL/kg) administrados por vía intravenosa. Dosis de mantenimiento: 20 a 50 mcg/kg (0.02 mg/kg a 0.05 mg/kg; 0.4 a 1 mL/kg) administrados por vía intravenosa o vía intramuscular según sea necesario, cuando el movimiento o cambios en los signos vitales indican estrés quirúrgico o disminución de la analgesia.

Adyuvante a la anestesia regional:

Para esta indicación se reportan dosis distintas entre agencias de referencia 0.7 a 1.4 mcg/kg (0.014 a 0.028 mL/kg) administrados por vía intramuscular o lentamente por vía intravenosa durante 1 a 2 minutos, cuando se requiere analgesia adicional.



50 a 100 mcg/kg (0.05 a 0.1 mg/kg; 1 a 2 mL/kg) administrados por vía intramuscular lentamente por vía intravenosa durante 1 a 2 minutos, cuando se requiere analgesia adicional.

Anestésico general:

50 a 100 mcg/kg (0.05 a 0.1 mg/kg; 1 a 2 mL/kg) administrados por vía intravenosa con oxígeno y un relajante muscular, para producir anestesia sin el uso de agentes anestésicos adicionales. En algunos casos, pueden ser necesarias dosis superiores a 150 mcg/kg (0.15 mg/kg; 3 mL/kg) para obtener este efecto anestésico.

Premedicación:

Para esta indicación se reportan dosis distintas entre agencias de referencia 0.7 a 1.4 mcg/kg (0.014 a 0.028 mL/kg) administrados por vía intramuscular 30 a 60 minutos antes del procedimiento.

50 a 100 mcg/kg (0.05 a 0.1 mg/kg; 1 a 2 mL/kg) administrados por vía intramuscular 30 a 60 minutos antes del procedimiento.

Analgesia posoperatoria:

Para esta indicación se reportan dosis distintas entre agencias de referencia 0.7 a 1.4 mcg/kg (0.014 a 0.028 mL/kg) administrados por vía intramuscular 30 a 60 minutos antes del procedimiento.

50 a 100 mcg/kg (0.05 a 0.1 mg/kg; 1 a 2 mL/kg) administrados por vía intramuscular

Niños

Está contraindicado en niños menores de 2 años.

Para inducción y mantenimiento en niños de 2 a 12 años se recomienda una dosis de 2 – 3 mcg/kg (0.04 a 0.06 mL/kg).

Poblaciones especiales

Población pediátrica:

No se ha establecido la eficacia y seguridad de fentanilo en niños menores de 2 años. Por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

Pacientes de edad avanzada y/o debilitados:

Debe realizarse un ajuste en la dosis inicial. El efecto de la dosis inicial debe ser considerado para determinar la dosis complementaria.



Pacientes obesos:

En pacientes obesos existe el riesgo de sobredosis cuando la dosis se calcula con base al peso corporal. Los pacientes obesos deben ser dosificados de acuerdo con el índice de masa corporal ideal.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal debe considerarse el ajuste de dosis, y deben ser monitoreados constantemente por signos de toxicidad por fentanilo.

Vía de administración:

Vía intravenosa

Vía intramuscular

Interacciones:

Depresores del Sistema Nervioso Central (SNC)

Los fármacos como barbitúricos, benzodiacepinas, neurolépticos, anestésicos generales y otros depresores no selectivos del SNC (por ejemplo: el alcohol) pueden potencializar la depresión respiratoria de los opioides. Cuando los pacientes han recibido tales fármacos, la dosis requerida de fentanilo puede ser menor que la usual.

Inhibidores de citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

Fentanilo es un fármaco de alta depuración, metabolizado de manera rápida y extensiva principalmente a través del CYP3A4. Cuando se usa fentanilo, el uso concomitante de un inhibidor de CYP3A4 puede producir una disminución de la depuración de fentanilo. Con la administración de dosis única de fentanilo, se puede prolongar el período de riesgo para la depresión respiratoria, lo cual puede requerir cuidado especial del paciente y observación por más tiempo. Con la administración de dosis múltiples de fentanilo, puede incrementarse el riesgo de depresión respiratoria aguda y/o retardada, y puede requerirse una reducción de la dosis de fentanilo, para evitar su acumulación. Ritonavir oral (un potente inhibidor de CYP3A4) redujo la depuración de una dosis intravenosa única de fentanilo, en dos tercios, aunque las concentraciones plasmáticas máximas de fentanilo, no fueron afectadas. Sin embargo, itraconazol (otro potente inhibidor de CYP3A4) a 200 mg/día administrado oralmente por 4 días no tuvo efecto significativo en la farmacocinética de una dosis única intravenosa de fentanilo. La coadministración de otros inhibidores potentes o menos potentes de CYP3A4, como voriconazol o fluconazol, y fentanilo puede producir también una exposición incrementada y/o prolongada a fentanilo.

Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAOs)



Usualmente se recomienda discontinuar los IMAOs, 2 semanas antes de cualquier procedimiento quirúrgico o anestésico. Sin embargo, varios reportes describen el uso sin complicaciones de fentanilo durante procedimientos quirúrgicos o anestésicos en pacientes con IMAOs.

Fármacos Serotoninérgicos

La co-administración de fentanilo con un agente serotoninérgico, tales como un ISRS, IRSN o un IMAO, puede aumentar el riesgo de síndrome de la serotonina, una condición que potencialmente pone en riesgo la vida.

Efecto de fentanilo sobre otros fármacos

Luego de la administración de fentanilo, se debe reducir la dosis de otros fármacos depresores del SNC. Esto es particularmente importante después de la cirugía, ya que la analgesia profunda es acompañada por depresión respiratoria marcada, que puede persistir o reaparecer en el período post-operatorio. La administración de un depresor del SNC, como una benzodiacepina, durante este periodo puede incrementar desproporcionalmente el riesgo de depresión respiratoria.

La depuración total plasmática y el volumen de distribución del etomidato disminuyen en un factor de 2 a 3 sin un cambio en la vida media cuando se administra con fentanilo. La administración simultánea de fentanilo y midazolam intravenoso produce un aumento de la vida media plasmática terminal y una reducción de la depuración plasmática del midazolam. Cuando estos fármacos son co-administrados con fentanilo, sus dosis pueden necesitar ser reducidas.

El uso concomitante de fentanilo y droperidol puede ocasionar una mayor incidencia de hipotensión.

El tratamiento previo con, o la administración constante de cimetidina puede aumentar los niveles plasmáticos de fentanilo, cuando se usan dosis repetidas de ambos medicamentos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas incluidas en la siguiente tabla se han notificado durante los ensayos clínicos y el uso post-comercialización. Se clasifican según su frecuencia como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raros ($< 1/10,000$); frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de sistema orgánico Reacciones adversas

Página 326 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida Hipersensibilidad (shock anafiláctico, reacción anafiláctica, urticaria)

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes Euforia

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes Disquinesia, sedación, mareo

Poco frecuentes Cefalea

Frecuencia no conocida Convulsiones, pérdida de la conciencia, mioclonía, hiperalgesia

Trastornos oculares

Frecuentes Alteración visual

Trastornos cardiacos

Frecuentes Bradicardia, taquicardia, arritmia

Frecuencia no conocida Paro cardíaco

Trastornos vasculares

Frecuentes Hipotensión, hipertensión, dolor de vena

Poco frecuentes Flebitis, fluctuación de la presión sanguínea

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Frecuentes Laringoespasma, broncoespasmo, apnea

Poco frecuentes Hiperventilación, hipo

Frecuencia no conocida Depresión respiratoria, tos

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida Trastornos electrolíticos (hiponatremia, hipokalemia) y/o deshidratación, especialmente en pacientes ancianos

Trastornos gastrointestinales

Muy Frecuentes Náuseas, vómito

Frecuencia no conocida Constipación

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Frecuentes Dermatitis alérgica

Frecuencia no conocida Prurito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy Frecuentes Rigidez muscular (que también puede involucrar los músculos torácicos)

Trastornos generales y del sitio de administración

Poco frecuentes Hipotermia, resfriado

Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento

Frecuentes Confusión posoperatoria

Poco frecuentes Complicación anestésica neurológica



Sobredosis:

Signos y Síntomas

Una sobredosis de fentanilo se manifiesta así mismo como una extensión de sus acciones farmacológicas. Puede ocurrir depresión respiratoria que puede variar en severidad desde bradipnea a apnea.

Tratamiento

En presencia de hipoventilación o apnea, se debe administrar oxígeno y la respiración debe ser asistida o controlada según lo indicado. Se debe usar un antagonista específico opoide, según lo indicado, para controlar la depresión respiratoria. Esto no excluye el uso de contramedidas más inmediatas. La depresión respiratoria puede prolongarse más que el efecto del antagonista; por lo tanto, pueden requerirse dosis adicionales de este último.

Si la depresión respiratoria está asociada con rigidez muscular, se podría requerir un agente bloqueador neuromuscular de administración intravenosa para facilitar la respiración asistida o controlada.

El paciente debe ser cuidadosamente observado; se debe mantener el calor corporal y la ingesta adecuada de líquidos. Si la hipotensión es severa o persistente, se debe considerar la posibilidad de hipovolemia, y si está presente, se debe controlar con la administración parenteral adecuada de líquidos.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa

Norma Farmacológica 19.2.0.0.N10

3.1.13.7 CEFTRIAXONA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Ceftriaxona en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: 1 g/vial

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Para el tratamiento de infecciones graves producidas por gérmenes sensibles, localizadas en el tracto respiratorio, genitourinario, gastrointestinal, piel y tejidos blandos, sistema nervioso central, huesos y



articulaciones, intraabdominales (gastrointestinales y biliares), septicemia y profilaxis quirúrgica.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad a las cefalosporinas, así como a cualquiera de los excipientes contenidos en la formulación.

Antecedentes de hipersensibilidad grave (por ejemplo, reacción anafiláctica) a otra clase de agente antibacteriano en la familia de los betalactámicos (penicilinas, monobactámicos y carbapenémicos).

Ceftriaxone está contraindicado en los siguientes casos:

Recién nacidos prematuros hasta la edad corregida de 41 semanas (semanas de gestación + semanas de vida).

Recién nacidos a término (hasta 28 días de edad) con:

- Ictericia, o aquellos con hipoalbuminemia o acidosis, ya que con estas condiciones la unión de bilirrubina es probable que esté alterada.
Estudios in vitro han demostrado que la ceftriaxona puede desplazar a la bilirrubina de su unión a la albúmina sérica y se puede desarrollar encefalopatía hiperbilirrubinémica en estos pacientes.
- Si se necesita (o se considera que se va a necesitar) tratamiento con calcio IV, o infusiones que contengan calcio debido al riesgo de precipitación de la ceftriaxona con calcio.

En el caso de Ceftriaxona para administración intramuscular (que utilice como excipiente lidocaína) debe excluirse previamente la presencia de condiciones que contraindiquen el uso de lidocaína.

Las soluciones de ceftriaxona que contienen lidocaína nunca se deben administrar por vía intravenosa.

Advertencias y precauciones:

Antes de iniciar el tratamiento con ceftriaxona debe investigarse la posible existencia de antecedentes de hipersensibilidad a cefalosporinas y penicilinas. En enfermos hipersensibles a penicilinas debe tenerse en cuenta la posibilidad de reacciones alérgicas cruzadas.

Se han observado reacciones de hipersensibilidad graves y en ocasiones fatales (anafilaxia) en pacientes tratados con antibióticos beta-lactámicos. Si



ocurriera una reacción alérgica se interrumpirá el tratamiento con ceftriaxona y se instaurará un tratamiento de soporte.

Reacciones adversas cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica / necrolisis epidérmica tóxica tóxica) se han notificado; sin embargo, se desconoce la frecuencia de estos eventos.

Interacción con productos que contienen calcio:

Se han descrito casos de reacciones mortales en niños prematuros y en recién nacidos a término de menos de 1 mes de edad por precipitados de calcio-ceftriaxona en pulmones y riñones. Al menos uno de ellos había recibido ceftriaxona y calcio a diferentes tiempos y a través de diferentes líneas intravenosas. En los datos científicos disponibles, no hay informes de precipitados intravasculares confirmados en pacientes, con excepción de recién nacidos, tratados con ceftriaxona y soluciones que contienen calcio o con cualquier otro producto que contenga calcio. Estudios *in vitro* han demostrado que los recién nacidos tienen un incremento de riesgo de que se formen precipitados de ceftriaxona-calcio en comparación con pacientes de otras edades.

En pacientes de cualquier edad la ceftriaxona no debe mezclarse ni administrarse simultáneamente con ninguna solución IV que contenga calcio, ni incluso por diferentes líneas de infusión ni en diferentes sitios de infusión. Sin embargo, en pacientes mayores de 28 días de edad, la ceftriaxona y las soluciones que contienen calcio pueden ser administradas secuencialmente una tras otra si se usan líneas de infusión en diferentes sitios, o si las líneas de infusión se substituyen o se limpian con un chorro de solución fisiológica a fondo entre las infusiones para evitar los precipitados. En pacientes que requieren una infusión continua con soluciones de Nutrición Parenteral Total (NPT) que contienen calcio, los profesionales sanitarios pueden considerar el uso de tratamientos antibacterianos alternativos que no conlleven un riesgo similar de precipitación. Si el uso de ceftriaxona se considera necesario en pacientes que requieren nutrición continua, las soluciones de NPT y ceftriaxona pueden administrarse simultáneamente, aunque por líneas diferentes de infusión en sitios diferentes.

Alternativamente, la infusión de solución NPT se puede interrumpir durante el período de infusión de ceftriaxona, considerando la recomendación de limpiar las vías de infusión entre las soluciones.

Población pediátrica

Los estudios han demostrado que la ceftriaxona, como algunas otras cefalosporinas, puede desplazar a la bilirrubina de la albúmina sérica.





Este medicamento está contraindicado en neonatos prematuros y de término tardío con riesgo de desarrollar encefalopatía por bilirrubina.

Anemia hemolítica inmunomediada

Se han notificado casos graves de anemia hemolítica, incluidas muertes, durante el tratamiento con ceftriaxona en adultos y niños.

Si un paciente desarrolla anemia con ceftriaxona, se debe considerar el diagnóstico de anemia por cefalosporina y suspender la administración de ceftriaxona hasta que se establezca la etiología.

Tratamiento a largo plazo

Durante el tratamiento prolongado, se debe realizar un conteo sanguíneo a intervalos regulares.

Colitis / Proliferación en exceso de microorganismos no susceptibles

El uso de antibióticos, entre ellos ceftriaxona, puede producir alteración en la flora normal del colon con sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*, cuya toxina puede desencadenar un cuadro de colitis pseudomembranosa que cursa con fiebre, dolor abdominal y diarrea que puede ser sanguinolenta. Su aparición puede ocurrir durante el tratamiento o semanas después de finalizado el mismo. Los casos leves responden normalmente a la supresión del tratamiento, pero los casos moderados a graves pueden precisar además de un tratamiento de reposición hidroelectrolítico y de un antibiótico efectivo frente a *C. difficile*.

Los anticolinérgicos y antiperistálticos pueden agravar el estado del paciente.

Como ocurre con otros antibacterianos, el uso prolongado de ceftriaxona puede dar lugar a sobreinfecciones causadas por microorganismos resistentes.

Insuficiencia renal y hepática severa

En casos de insuficiencia hepática y renal grave, se recomienda una estrecha vigilancia clínica de seguridad y eficacia.

Interferencia en las pruebas de serología

La interferencia con las pruebas de Coombs puede ocurrir ya que la ceftriaxona puede causar falsos positivos. La ceftriaxona también puede causar falsos positivos para las pruebas de galactosemia.



Los métodos no enzimáticos de determinación de glucosa urinaria pueden dar lugar a falsos positivos. La determinación de glucosa en orina debe realizarse por un método enzimático durante el tratamiento con ceftriaxona.

La presencia de ceftriaxona puede disminuir falsamente los valores de glucosa en sangre obtenidos con algunos medidores de glucosa en sangre. Por favor, consulte las instrucciones de funcionamiento para cada dispositivo. Se pueden usar métodos alternativos de medición si es necesario

Espectro de actividad antibacteriana

El espectro de la actividad antibacteriana de la ceftriaxona es limitado, y la ceftriaxona puede no ser adecuada como monoterapia para el tratamiento de ciertos tipos de infección a menos que esté disponible la documentación del agente patógeno. En caso de infecciones polimicrobianas, cuando se sospecha que los patógenos pueden ser resistentes a la ceftriaxona, se debe considerar la administración concomitante de un antibiótico.

Uso de lidocaína

Si el solvente utilizado es una solución de lidocaína, el uso de soluciones de ceftriaxona que contienen este solvente debe restringirse a la inyección intramuscular solamente. Las contraindicaciones de la lidocaína, las advertencias y otra información importante de la lidocaína deben considerarse antes de su uso. La solución de lidocaína nunca se debe administrar por vía intravenosa.

Litiasis biliar

La administración de dosis de ceftriaxona generalmente superiores a la recomendada, la duración del tratamiento superior a 14 días, la presencia de deshidratación o de fallo renal pueden dar lugar a precipitados de ceftriaxona cálcica en la vesícula biliar que en la ecografía puede ser interpretados como una litiasis biliar y que suelen desaparecer una vez concluido el tratamiento o tras la retirada del fármaco. En raras ocasiones se han asociado estos signos con síntomas. El médico deberá considerar la conveniencia de suspender el tratamiento en los casos sintomáticos. Si sobrevienen síntomas, se recomienda un tratamiento conservador no quirúrgico.

Estasis biliar

En raras ocasiones se han descrito casos de pancreatitis en pacientes tratados con ceftriaxona, cuya posible etiología es una obstrucción biliar. La mayoría de estos pacientes presentaban de forma concomitante factores de riesgo de estasis biliar y sedimentos biliares, tales como una intervención quirúrgica previa, o una enfermedad grave, o habían recibido alimentación parenteral. Sin



embargo, no se puede descartar un efecto desencadenante o de contribución de la ceftriaxona a la precipitación biliar.

Litiasis renal

Se han notificado casos de litiasis renal que han sido reversibles al suspender la administración de ceftriaxona. En algunos casos sintomáticos, se debe realizar un ultrasonido. En pacientes con antecedentes de litiasis renal o hipercalcemia, el uso debe ser considerado por el médico basándose en una evaluación específica de beneficio / riesgo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La ceftriaxona pasa la barrera placentaria. Hay datos limitados sobre el uso de ceftriaxona en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican ningún efecto perjudicial directo o indirecto sobre el desarrollo embrionario / fetal, perinatal o postnatal. La administración de ceftriaxona durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, debe considerarse solo si el beneficio supera el riesgo.

Lactancia

La ceftriaxona se excreta en bajas concentraciones en la leche materna, pero a dosis terapéuticas no debería afectar al lactante. Sin embargo, no se puede descartar el riesgo de diarrea e infección fúngica de las membranas mucosas. Las decisiones de suspender la lactancia materna, discontinuar o abstenerse de la ceftriaxona deben tomarse, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el niño y los beneficios del tratamiento con antibióticos para la madre.

Fertilidad

Los estudios reproductivos no han revelado ningún efecto adverso sobre la fertilidad masculina o femenina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

Durante el tratamiento con ceftriaxona, pueden producirse efectos no deseados (p. Ej. Mareos) que pueden afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes deben tener cuidado al conducir vehículos o usar máquinas.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis y pauta de administración utilizada es función de la edad y peso del paciente así como de la gravedad de la infección.



Adultos y niños mayores de 12 años con un peso corporal ≥ 50 kg:

La dosis usual es 1-2 g de ceftriaxona administrados una sola vez al día (cada 24 horas). En casos graves o infecciones causadas por microorganismos moderadamente sensibles, puede elevarse la dosis a 4 g una sola vez al día.

Recién nacidos y niños menores de 12 años:

Recién nacidos (hasta de 14 días): de 20 a 50 mg/kg de peso, administrados en una única dosis (cada 24 horas). No se debe exceder la dosis de 50 mg/kg de peso.

Lactantes y niños (desde 15 días a 12 años): una dosis diaria de 20-80 mg/kg de peso. En infecciones graves, no debe excederse la dosis diaria de 80 mg por kg de peso corporal, excepto para la meningitis. Para niños con 50 kg o más se usará la dosis de adulto.

Ancianos: En el caso de los pacientes geriátricos, no se requiere modificar las dosis recomendadas para los adultos siempre que no exista deterioro de la función renal y/o hepática.

Recomendaciones de dosificación especiales

Meningitis: Se iniciará el tratamiento con dosis de 100 mg/kg (sin exceder los 4g) una vez al día. Tan pronto como se identifique el germen causal y se determine se sensibilidad se podría ajustar consecuentemente la dosis. En recién nacidos de 0 a 14 días, la dosis no debe superar la dosis máxima diaria de 50 mg / kg.

Profilaxis perioperatoria: la dosis diaria normal de ceftriaxona debe administrarse de 30 a 90 minutos antes de la operación.

Enfermedad gonocócica no complicada

Se recomienda una dosis única intramuscular de 250 mg.

Enfermedad de Lyme (etapa II y III): En los adultos y adolescentes que son mayores de 12 años, la dosis terapéutica es de 50 mg / kg de peso corporal una vez al día hasta una dosis máxima de 2 g, administrada durante 14 días.

Pacientes con alteración renal:

En caso de pacientes con función renal alterada, no es preciso reducir la dosis siempre que la función hepática permanezca normal. Sólo en casos de fracaso renal preterminal (aclaramiento de creatinina <10 ml/min.), la dosis de ceftriaxona no deberá exceder de los 2 g diarios.

En caso de disfunción renal y hepática grave concomitante, la dosis de ceftriaxona no deberá exceder de los 2 g diarios a no ser que se determinaran a

Página 334 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





intervalos regulares las concentraciones plasmáticas y se ajustará la dosis en caso necesario.

En los enfermos dializados no es preciso administrar una dosis adicional suplementaria tras la sesión de diálisis; en cualquier caso, se controlará la situación clínica del paciente por si fuesen necesarios ajustes de la dosis.

Pacientes con alteración hepática:

En caso de deterioro hepático, no es necesario reducir la dosis si la función renal está intacta. En caso de disfunción renal y hepática grave concomitante, la dosis de ceftriaxona no deberá exceder de los 2 g diarios a no ser que se determinaran a intervalos regulares las concentraciones plasmáticas y se ajustará la dosis en caso necesario.

Duración del tratamiento: Varía con el curso de la enfermedad. Como en la antibioterapia en general, la administración de ceftriaxona proseguirá durante un mínimo de 48 a 72 horas tras la mejoría del cuadro clínico o después de obtener la evidencia de erradicación de las bacterias.

Vía de administración:

Intravenosa

Intramuscular

Interacciones:

Los diluyentes que contienen calcio (por ejemplo, solución de Ringer o solución de Hartmann) no deben utilizarse para la reconstitución de viales de ceftriaxona, o para la dilución de un vial reconstituido para administración intravenosa, debido a la posibilidad de formación de un precipitado. En pacientes de cualquier edad la ceftriaxona no debe mezclarse ni administrarse simultáneamente con ninguna solución IV que contenga calcio, ni incluso por diferentes líneas de infusión ni en diferentes sitios de infusión.

El uso concomitante con anticoagulantes orales puede aumentar el efecto de la vitamina K y el riesgo de hemorragia.

La evidencia de un aumento potencial en la toxicidad renal de los aminoglucósidos usados al mismo tiempo que las cefalosporinas es contradictoria. En estos casos, las recomendaciones para monitorear las concentraciones de aminoglucósidos (y la función renal) en la práctica clínica deben seguirse de cerca.





En un estudio in vitro, se observaron efectos antagónicos cuando se combinaron cloranfenicol y ceftriaxona. La relevancia clínica de esta observación no se conoce.

No se ha informado interacción entre la ceftriaxona y los productos que contienen calcio oral, ni entre la ceftriaxona intramuscular y los productos que contienen calcio (administrados por vía intravenosa u oral).

En pacientes tratados con ceftriaxona, los resultados de la prueba de Coombs pueden ser falsos positivos.

La ceftriaxona, como otros antibióticos, puede causar falsos positivos para las pruebas de galactosemia.

Del mismo modo, los métodos no enzimáticos de determinación de glucosa urinaria pueden dar falsos positivos. Por lo tanto, la determinación de glucosa en orina debe realizarse mediante un método enzimático durante el tratamiento con ceftriaxona.

No se ha observado deterioro de la función renal después de la administración concomitante de dosis altas de ceftriaxona y diuréticos potentes (p. Ej., Furosemida).

La administración simultánea de probenecid no reduce la eliminación de ceftriaxona.

La eficacia anticonceptiva de los anticonceptivos hormonales puede verse afectada por la administración simultánea de ceftriaxona. Por tanto, se recomienda adoptar medidas adicionales durante el período de tratamiento y en el mes siguiente.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas con ceftriaxona son: eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, diarrea, erupción cutánea y aumento de las enzimas hepáticas.

Los datos utilizados para determinar la frecuencia de los eventos adversos relacionados con ceftriaxona provienen de ensayos clínicos.

La siguiente convención se usa para la clasificación de frecuencia:

- Muy común ($\geq 1/10$)
- Frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$)





- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$)
- Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $<1/1000$)
- Indeterminado (los datos disponibles no permiten la estimación de la frecuencia)

Clasificación de órganos del sistema	Frecuente	Poco común	Raro	Desconocido
Infecciones e infestaciones		Infección micótica genital	Colitis pseudomembranosa	Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia Leucopenia Trombocitopenia	Granulocitopenia Anemia Coagulopatía		Anemia hemolítica Agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunitario				Shock anafiláctico Reacción anafiláctica Reacción anafilactoide Hipersensibilización
Trastornos del sistema nervioso		Dolores de cabeza Mareo		Convulsión
Afecciones del oído				Mareo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Broncoespasmo	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Heces blandas	Náusea Vómitos		Pancreatitis Estomatitis Glositis
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las enzimas hepáticas			Precipitación en la vesícula biliar Ictericia neonatal nuclear
Trastornos de la	Erupción	Prurito	Urticaria	Síndrome de



piel y del tejido subcutáneo	cutánea			Stevens-Johnson Epidérmica tóxica necrólisis Eritema multiforme Pustulosis aguda exantemática aguda generalizada
Trastornos renales y urinarios			Hematuria Glucosuria	Oliguria Precipitación renal reversible
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Flebitis Dolor en el sitio de inyección Pirexia	Edema Escalofríos	
Investigaciones		Aumento de la creatinina en sangre		Prueba de Coombs falso positivo Prueba de galactosemia positiva falsa Falso positivo no ensymatiques ensayos de glucosa

Infecciones e infestaciones

Los casos de diarrea reportados después del uso de ceftriaxona pueden estar relacionados con *Clostridium difficile*. Se debe iniciar el tratamiento hidroelectrolítico apropiado.

Precipitación de sales de calcio de ceftriaxona

En raras ocasiones, se han notificado reacciones adversas graves y, en algunos casos, fatales en neonatos, prematuros y a término (menores de 28 días) que han sido tratados con ceftriaxona y calcio por vía intravenosa. Se han observado precipitados post-mortem en los pulmones y los riñones. El alto riesgo de precipitación en recién nacidos se relaciona con su bajo volumen

Página 338 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





sanguíneo y una vida media más prolongada de ceftriaxona en comparación con los adultos.

Se han notificado casos de precipitación renal, principalmente en niños mayores de 3 años, tratados a altas dosis diarias (p. Ej., ≥ 80 mg / kg / día) o en dosis totales superiores a 10 g y con otros factores de riesgo (p. ej., restricciones de agua o reposo en cama). El riesgo de formación de precipitados aumenta en pacientes inmovilizados o deshidratados. Este evento puede ser sintomático o asintomático, puede causar insuficiencia renal y anuria y es reversible al suspender la administración de ceftriaxona.

Se ha observado una precipitación de sales de calcio de ceftriaxona en la vesícula biliar, principalmente en pacientes tratados con dosis superiores a la dosis estándar recomendada. En niños, los estudios prospectivos han mostrado una incidencia variable de precipitación durante la administración intravenosa, que excede el 30% en algunos estudios. La incidencia parece ser menor en caso de infusión lenta (en 20 a 30 minutos). Este efecto generalmente es asintomático, pero la precipitación ha sido acompañada en casos raros por síntomas clínicos tales como dolor, náuseas y vómitos. En estos casos, se recomienda el tratamiento sintomático. La precipitación suele ser reversible al suspender la administración de ceftriaxona.

Condición de Venta: Con formula facultativa

3.1.13.8. ION-K SOLUCIÓN ORAL 31.2% ION-K SOLUCIÓN ORAL

Radicado : 20181198438
Fecha : 27/09/2018
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

Composición:

Gluconato de potasio (glucona delta lactona + hidróxido de potasio) 31,2 g. / 100 mL

Forma Farmacéutica:
Solución oral

Indicaciones:

Deficiencia de potasio. Tratamiento y profilaxis de la hipopotasemia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, adminístrese con precaución a pacientes con enfermedad péptica, insuficiencia renal o adrenal y deshidratación. Acidosis metabólica

Página 339 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





con oliguria. Enfermedad de Addison no tratada, insuficiencia renal crónica, deshidratación aguda, diarrea prolongada o severa, parálisis periódica familiar, problemas médicos relacionados con traumatismo, miotomía congénica, oliguria, azotemia y otras funciones renales.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las indicaciones y contraindicaciones presentadas por el interesado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.13.9 PREDNISOLONA ACETATO + NEOMICINA + POLIMIXINA B SULFATO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos: prednisolona acetato, neomicina y Polimixina B sulfato, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: Prednisolona acetato 5 mg/mL, neomicina sulfato equivalente a neomicina 3.5 mg/mL, polimixina b sulfato 10.000 UI/mL.

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica

Indicaciones: Infecciones inflamatorias de los ojos producidas por gérmenes sensibles a la polimixina y neomicina.

Contraindicaciones: Queratitis aguda por herpes simple (queratitis dendrítica), vaccinia, varicela y la mayoría de las afecciones virales de la córnea y conjuntiva, tuberculosis ocular, afecciones fúngicas del ojo y en personas con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la especialidad.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Si después de dos días de tratamiento no hay mejoría en los signos y síntomas el tratamiento debe reevaluarse.

Es un medicamento de uso exclusivo tópico ocular. El uso de una asociación con componente anti-infeccioso se indica cuando el riesgo de infección es alto. Este producto no proporciona una cobertura adecuada contra algunas bacterias

Página 340 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





como *Serratia marcescens* y *estreptococos*, incluyendo el *Streptococcus pneumoniae*.

El uso prolongado puede resultar en aumento de la presión intraocular, con desarrollo de glaucoma, y formación de catarata sub-capsular posterior. El uso prolongado puede favorecer la aparición de infecciones secundarias. En las enfermedades que causan afinamiento de la córnea o esclera, pueden ocurrir perforaciones con el uso de esteroides tópicos.

El uso sistémico y tópico de corticoides, puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como Coriorretinopatía Serosa Central (CRSC).

En infecciones oculares purulentas el esteroide puede enmascarar o aumentar la infección existente. Si este producto se utiliza durante 10 días o más, la presión intraocular debe ser monitoreada rutinariamente, incluso en niños o pacientes que no cooperan. El empleo de esteroides en el tratamiento del herpes simplex requiere gran cuidado. El sulfato de neomicina puede causar reacciones de sensibilización cutánea.

Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de Control del dopaje como positivo.

Pacientes que utilizan lentes de contacto

No debe aplicarse durante el uso de lentes de contacto hidrofílicos (gelatinosos), pues el cloruro de benzalconio presente en la fórmula puede ser absorbido por las lentes. Por este motivo, los pacientes deben ser instruidos para retirar las lentes antes de la aplicación del colirio y esperar al menos 15 minutos para volver a colocarlas después de la administración del medicamento.

Pacientes que hacen uso de más de un medicamento oftálmico

Cuando más de un colirio está siendo utilizado por el paciente, se debe respetar el intervalo de al menos cinco minutos entre la administración de los medicamentos.

Embarazo y lactancia

La seguridad del uso de esteroides tópicos durante el embarazo no está suficientemente establecida, por lo que no se deben utilizar en tratamientos largos o en grandes cantidades durante el embarazo y no debe utilizarse sin orientación médica.

Pacientes pediátricos

No hay contraindicaciones relativas a grupos de edad.

Adultos mayores



No se observaron diferencias de eficacia y seguridad entre adultos mayores y pacientes de otras edades, de modo que no hay recomendaciones especiales en cuanto al uso en esta población.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada para el tratamiento de los ojos es de 1 gota aplicada en cada ojo, cada 3 a 4 horas, o más frecuentemente en caso necesario. Para el tratamiento de los párpados la dosis recomendada es 1 gota aplicada en cada ojo, cada 3 a 4 horas. Cerrar el ojo y frotar el exceso sobre los párpados.

Para cualquiera de las indicaciones, no se deben prescribir más de 20 mL de la suspensión oftálmica para el tratamiento inicial y la prescripción no debe repetirse sin que el paciente sea nuevamente examinado por el médico.

Vía de administración: Oftálmica

Interacciones:

No hay interacciones conocidas cuando la asociación del sulfato de neomicina y sulfato de polimixina B se aplica tópicamente en el ojo. Los corticoides pueden potenciar la actividad de los barbitúricos y antidepresivos tricíclicos y disminuir la actividad de anticolinesterásicos, salicilatos y anticoagulantes.

No se ha estudiado la relevancia específica de estas observaciones con respecto a la administración oftálmica.

Reacciones Adversas:

Se han producido reacciones adversas con la asociación, que pueden ser atribuidas al corticoesteroide o a la combinación.

Se presentan con mayor frecuencia reacciones de naturaleza alérgica debidas a la presencia del componente antiinfeccioso. Las reacciones debidas al componente esteroide en orden decreciente de frecuencia son: elevación de la presión intraocular (PIO) con posibilidad de desarrollo de glaucoma, formación de catarata subcapsular posterior y retraso en la cicatrización.

Infección secundaria: se ha producido el desarrollo de infecciones secundarias después del uso de asociaciones que contienen esteroides y agentes antiinfecciosos. El uso prolongado puede dar lugar al desarrollo de organismos no susceptibles. Si aparece una sobreinfección, discontinuar el uso e instaurar la terapia adecuada.

Deberá considerarse la posibilidad de infecciones fúngicas de la córnea en caso de persistir los síntomas de inflamación después de su uso prolongado.

El uso de esteroides tópicos en aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea y esclerótica puede dar lugar a perforaciones.

Página 342 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de Venta: Con formula facultativa.

3.1.14 MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

**3.1.14.1 XIGDUO®XR 5MG/1000MG
XIGDUO® XR 10MG/1000MG TABLETAS RECUBIERTAS DE
LIBERACION PROLONGADA**

Expediente : 20082695 / 20093349
Radicado : 20181028467 / 20181028474
Fecha : 15/02/2018
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 1000mg de Clorhidrato de Metformina + 5mg Dapagliflozina

Cada tableta recubierta contiene 1000mg de Clorhidrato de Metformina + 10mg Dapagliflozina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Dapagliflozina y metformina hcl (de liberación prolongada) tabletas recubiertas está indicado en adultos de 18 años en adelante que padezcan de diabetes mellitus del tipo 2 como complemento de la dieta y del ejercicio para mejorar el control glucémico:

- Cuando el tratamiento con la combinación de dapagliflozina y metformina es apropiado.
- En pacientes que no están controlados de manera adecuada en sus dosis máximas toleradas de metformina sola en pacientes en sus dosis máximas toleradas de metformina junto con otros productos medicinales para reducir la glucosa, entre ellos la insulina, cuando estos no proporcionan un control adecuado de la glucemia.
- En pacientes que ya reciben el tratamiento con la combinación de dapagliflozina y metformina como tabletas separados.

Contraindicaciones:



- pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (niveles de creatinina sérica mayor o igual a 1.5 mg/dl (hombres), mayor o igual a 1.4 mg/dl (mujeres) o $\text{tfge} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ o $\text{depqr} < 60 \text{ ml/min}$ depuración anormal de creatinina).
- acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma.
- hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- menores de 18 años

Nuevas precauciones y advertencias:

- no usar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.
- indicado exclusivamente para diabetes tipo 2.
- al prescribir, al inicio y durante el tratamiento con xigduo® xr, tener en cuenta los factores predisponentes a la cetoacidosis diabética (deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol).
- evaluar el riesgo de cetoacidosis diabética ante síntomas inespecíficos: náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, aun con niveles de glucemia $< 250 \text{ mg/dl}$.
- interrumpir inmediatamente en caso de síntomas de acidosis láctica durante el tratamiento.
- evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.
- no usar en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (et4).
- considerar la interrupción temporal del producto en pacientes que desarrollan hipovolemia.
- puede ser necesario reducir la dosis de insulina y los secretagogos de insulina cuando se coadministra con dapagliflozina y metformina hcl (de liberación prolongada).
- suspender tratamiento en caso de embarazo. No usar durante el 2° y 3er trimestre del embarazo ni durante la lactancia.
- no recomendado en pacientes pediátricos, ni mayores de 75 años.
- no se recomienda ajuste de dosis en función de la edad.
- consultar con su médico en caso de síntomas de infecciones del tracto urinario
- la experiencia en pacientes con falla cardíaca es limitada.
- no administrar en pacientes con enfermedad hepática.
- no consumir alcohol en exceso.
- interrumpir temporalmente antes de cualquier estudio con medios de contraste intravasculares, antes de cualquier intervención quirúrgica y en pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave hasta resolver la situación.





- suspender en caso de: afección asociada a hipoxemia, sepsis o deshidratación; sospecha de cetoacidosis (en este caso realizar determinación de cuerpos cetónicos) ó signos de lesión renal aguda (disminución de la cantidad de la orina, inflamación en los miembros inferiores, desaliento, dolor abdominal).
- usar con precaución en pacientes con factores predisponentes a la cetoacidosis.
- no reiniciar tratamiento en pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con xigduo® xr, a menos que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.
- riesgo de desarrollar lesión renal aguda.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la información para prescribir versión 1-2018 para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 NIMESULIDA 100 mg

Expediente : 20141845
Radicado : 20181043866
Fecha : 07/03/2018
Interesado : Colmed Ltda.

Composición: Cada capsula blanda contiene 100mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: capsula blanda

Indicaciones: Antiinflamatorio no esteroide

Contraindicaciones y advertencias: contraindicaciones:

- hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.
- úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.



- disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva severa y enfermedad coronaria.
- cirugía de derivación arterial coronaria (BYPASS)
- enfermedad cerebrovascular.
- disfunción hepática severa.

- insuficiencia renal grave
- tercer trimestre del embarazo;
- lactancia
- menores de 12 años de edad.

Advertencias y precauciones:

El riesgo de aparición de reacciones adversas a nimesulida puede reducirse acortando, en lo posible, la duración del tratamiento. Si no se observa beneficio clínico, deberá interrumpirse el tratamiento.

Los pacientes que experimenten síntomas compatibles con la existencia de una lesión hepática (p. ej. anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga o ictericia) o aquellos que presenten unos resultados anormales en las pruebas analíticas de función hepática, deberán interrumpir el tratamiento.

Estos pacientes no deben reiniciar el tratamiento. El daño hepático puede aparecer tras periodos cortos de exposición a nimesulida y es reversible en la mayoría de los casos.

Se debe evitar la administración concomitante de nimesulida con medicamentos con acción hepatotóxica conocida, así como en casos de abuso de alcohol, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones hepáticas.

Durante el tratamiento con nimesulida, los pacientes deben abstenerse de tomar otros analgésicos. No se recomienda el uso simultáneo con otros AINEs. El uso concomitante con el Ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.





Puede aparecer una hemorragia gastrointestinal o ulceración/perforación en cualquier momento del tratamiento, existan o no síntomas indicativos o antecedentes de alteraciones gastrointestinales.

En caso de que aparezca una hemorragia gastrointestinal o ulceración, debe de interrumpirse el tratamiento.

Se debe utilizar con precaución nimesulida en pacientes con alteraciones gastrointestinales, incluyendo historia de úlcera péptica, historia de hemorragia gastrointestinal, colitis ulcerosa, o enfermedad de crohn.

Se recomienda utilizar nimesulida con precaución en pacientes con la función renal o cardíaca alterada, ya que este medicamento puede provocar un deterioro de la función renal. En caso de que este deterioro se produzca, debe interrumpirse el tratamiento.

Los pacientes ancianos son especialmente susceptibles a los efectos adversos de los aines, incluyendo la hemorragia gastrointestinal y la perforación, y la alteración de las funciones renal, cardíaca y hepática. Por lo tanto se recomienda un adecuado seguimiento clínico.

Dado que la nimesulida interfiere en la función plaquetaria, debe emplearse con precaución en pacientes con diátesis hemorrágica. En cualquier caso, nimesulida no es un sustituto de los medicamentos que contienen ácido acetilsalicílico para la profilaxis cardiovascular.

Pueden enmascarar la fiebre producida por una infección bacteriana subyacente. Enfermedad arterial periférica.

Se ha reportado incremento del riesgo de fibrilación atrial, en asociación con el uso de aines.

Puede ocurrir hiperkalemia, especialmente en pacientes con diabetes subyacente, falla renal y/o tratamiento concomitante con agentes que promueven la hiperkalemia.



Los niveles de potasio deben ser monitoreados en estas circunstancias

El uso de nimesulida puede perjudicar la fertilidad en la mujer, por lo que no se recomienda su uso en mujeres que estén intentando concebir. En mujeres con Dificultad para concebir, o que están en tratamiento de infertilidad, se debe considerar la retirada de tratamientos con nimesulida

Embarazo: El uso de nimesulida está contraindicado en el tercer trimestre del embarazo.

Como ocurre con otros aines, no se recomienda el uso de nimesulida en mujeres que están intentando concebir.

Debido a su conocida capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas, la nimesulida puede producir, al igual que otros aines, el cierre prematuro del ductus arteriosus, hipertensión pulmonar, oliguria, oligoamnios, aumento del riesgo de hemorragia, inercia uterina y edema periférico. Se han descrito casos aislados de fallo renal en recién nacidos de mujeres que tomaron nimesulida al final del embarazo.

Por otra parte, aunque estudios realizados en conejos han demostrado que existe una toxicidad atípica de la nimesulida sobre la reproducción, no se dispone de datos adecuados sobre el uso de nimesulida en mujeres embarazadas, por lo que se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por este motivo, no se recomienda prescribir este fármaco durante los dos primeros trimestres del embarazo.

Lactancia: se desconoce si la nimesulida se excreta en leche humana. nimesulida está contraindicado en la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre el efecto de nimesulida en la capacidad de conducir o utilizar máquinas. De todas formas, los pacientes que experimenten mareos, vértigos, o somnolencia tras tomar nimesulida deberían abstenerse de conducir o utilizar máquinas.

Solicitud: El Grupo de Registros de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la información de seguridad enviada con ocasión a la alerta de farmacovigilancia generada para la nimesulida.



CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considerando la amplia gama de AINEs disponibles en el mercado con un margen de seguridad aceptable y conocido y teniendo en cuenta las diferentes alertas y las recomendaciones de otras agencias regulatorias relacionadas con la toxicidad hepática idiosincrásica recomienda cancelar el registro sanitario del producto de la referencia, puesto que no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 02 de 2017 SEM Segunda Parte, numeral 3.2.9.

3.3.2. DIOSMINA 500 mg

Expediente : 19962154
Radicado : 2016022023
Fecha : 23/02/2016
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 450mg de mg de Diosmina Micronizada y Purificada + 50mg de Flavonoides Expresados como Hesperidina Micronizada y Purificada

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: terapia sintomática de la insuficiencia venosa crónica: sensación de pesantez en las piernas, prurito en las zonas maleolares, dolor al lado medio centro de las piernas (trayecto de la safena interna).

Contraindicaciones: hipersensibilidad a las sustancias activas o alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: la administración de este producto no imposibilita el tratamiento específico de otras enfermedades anales. Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe practicarse un examen proctológico y el tratamiento debe ser revisado.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios de interacciones. No obstante, no se ha notificado ningún caso de interacción con otros fármacos desde la comercialización del producto. Fertilidad, embarazo y lactancia: embarazo: los varios estudios experimentales en animales no han mostrado efectos teratógenos. Además, en la especie humana, no se ha descrito ningún efecto nocivo, hasta el momento. Lactancia: debido a la ausencia de datos sobre el paso a la leche materna, se



desaconseja la lactancia durante la duración del tratamiento. A falta de datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja el tratamiento durante la lactancia. Fertilidad: los estudios de toxicidad reproductiva no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad en ratas macho y hembra efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria: no se han realizado estudios específicos sobre los efectos de la fracción flavonoide sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, en una influencia insignificante sobre estas capacidades. Reacciones adversas: las siguientes reacciones adversas han sido notificadas y se clasifican utilizando la siguiente frecuencia. Muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100, <1/10); poco frecuentes (1/1000, <1/100); raras (1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Trastornos del sistema nervioso: raras: mareos, dolor de cabeza, malestar. Trastornos gastrointestinales: frecuentes: diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: colitis. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: raras: erupción cutánea, prurito, urticaria frecuencia no conocida: edema aislado de la cara, labios y párpados. Excepcionalmente, edema de quincke. Sobredosis: no se han descrito casos de sobredosis con el producto y suplementos dietarios.

Solicitud: El Grupo de Registros sanitarios de síntesis química solicita a lo Comisión revisora en Sala Especializada de Medicamentos, incluir en normas farmacológicas y aprobar la información farmacológica sobre Indicaciones, Contraindicaciones, precauciones y Advertencias para el producto de la referencia teniendo en cuenta lo siguiente:

Indicaciones: terapia sintomática de la insuficiencia venosa crónica: sensación de pesantez en las piernas, prurito en las zonas maleolares, dolor al lado medio centro de las piernas (trayecto de la safena interna).

Contraindicaciones: hipersensibilidad a las sustancias activas o alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: advertencias y precauciones especiales de empleo: la administración de este producto no imposibilita el tratamiento específico de otras enfermedades anales. Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe practicarse un examen proctológico y el tratamiento debe ser revisado. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: no se han realizado estudios de interacciones. No obstante, no se ha notificado ningún caso de interacción con otros fármacos desde la comercialización del producto. Fertilidad, embarazo y lactancia: embarazo: los varios estudios experimentales en animales no han mostrado efectos teratógenos, además, en la especie humana, no se ha descrito ningún efecto nocivo, hasta el momento. Lactancia: debido a la ausencia de datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja la lactancia durante la duración del tratamiento. a falta de





datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja el tratamiento durante la lactancia. Fertilidad: los estudios de toxicidad reproductiva no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad en ratas macho y hembra.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria: no se han realizado estudios específicos sobre los efectos de la fracción flavonoide sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, sin embargo, en base al perfil de seguridad global de la fracción flavonoide, daflon no tiene o tiene una influencia insignificante sobre estas capacidades. Reacciones adversas: las siguientes reacciones adversas han sido notificadas y se clasifican utilizando la siguiente frecuencia. Muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100, <1/10); poco frecuentes (1/1000, <1/100); raras (> o igual 1/10000: muy raras (<1/10000), frecuentes no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso: raras: mareos, dolor de cabeza, malestar. Trastornos gastrointestinales: frecuentes: diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: colitis. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: raras: erupción cutánea, prurito, urticaria frecuencia no conocida: edema aislado de la cara, labios y párpados. Excepcionalmente, edema de quincke. Sobredosis: no se han descrito casos de sobredosis con el producto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.3.3 DIFLOTEC AEROSOL

Expediente : 20123388
Radicado : 2017020688
Fecha : 17/02/2017
Interesado : BCN medical S.A.

Composición: cada 100 ml de solución tópica (aerosol) contiene diclofenaco dietilamina 0,9547 g equivalente a diclofenaco de potasio 1 g.



Forma farmacéutica: solución tópica (aerosol)

Indicaciones: alivio de la inflamación, dolor y edema en caso de inflamaciones de origen traumático de los tendones, ligamentos, músculos y articulaciones.

Contraindicaciones y advertencias: nuevas contraindicaciones:

- * Hipersensibilidad al diclofenaco o a cualquiera de los componentes del producto.
- * Pacientes en quienes los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son precipitados por el ácido-acetilsalicílico u otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (aíne).
- * Durante el último trimestre del embarazo.

Nuevas precauciones y advertencias: la posibilidad de eventos adversos sistémicos resultantes de la aplicación de voltaren aerosol no puede ser excluida si el producto es usado en área amplias de la piel y por un período de tiempo prolongado.

Aplicar solamente sobre la piel intacta que no presente lesión o enfermedad; evite la aplicación sobre lesiones cutáneas o heridas abiertas. No debe permitirse el contacto con los ojos o membranas mucosas, ni debe ser ingerido. Suspenda el tratamiento si se desarrolla una erupción luego de aplicar el producto. Puede ser utilizado con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con un apósito oclusivo hermético.

La formulación contiene:

Propilenglicol: pueden causar irritación moderada y localizada en la piel de algunas personas.

Uso en embarazo y lactancia: el uso de diclofenaco en mujeres embarazadas no ha sido estudiado, por lo tanto no debe ser usado durante el embarazo. El producto está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo, debido a la posibilidad de inercia uterina, insuficiencia renal fetal con posterior oligohidramnios y/o cierre prematuro del ductus arterioso. Los estudios en animales no han mostrado efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal.

No se conoce si el diclofenaco tópico es excretado en la leche materna, por lo tanto no se recomienda el uso de voltaren aerosol durante la lactancia. Si hay razones de peso para su uso, no se debe aplicar sobre los senos o a grandes áreas de piel, ni debe ser utilizado por un período prolongado.

Fertilidad: no hay datos disponibles sobre el uso de diclofenaco tópico y sus efectos en la fertilidad de humanos.





Solicitud: se solicita la inclusión de este producto en el listado de medicamentos de venta libre - otc, ya que esta forma farmacéutica, solución tópica (aerosol), no está incluida en este listado

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda incluir el producto de la referencia en el listado de medicamentos de venta libre – OTC.

3.3.4 Z- BEC ® GRANULADO

Expediente : 19924477
Radicado : 2015169028
Fecha : 16/12/2015
Interesado : Pfizer S.A.S.

Concentración: vitamina a palmitato (250000 ui. de vit. a/g cws/f) equivalente a vitamina a 530 ui/100g. tiamina mononitrato (33,333%) 0,075 g equivalente a 25,0 mg /100g. riboflavina (33,333%) 0,075 g equivalente a 25,0 mg /100g. piridoxina hcl 15,0 mg /100g. vitamina b12 (0,12%) 0,07 g equivalente a 70,0 mcg /100g. nicotinamida 370,0 mg /100g. vitamina c (ácido ascorbico 478,26 mg + ascorbato de sodio 586,95 mg equivalente a vitamina c 521,83 mg) 1000,0 mg 100g. pantotenato de calcio 100,0 mg /100g. sulfato de zinc monohidratado (equivalente a 112,5 mg de zinc.) 325,0 mg/ 100g.

Forma farmacéutica: gránulos

Indicaciones: suplemento multivitaminico con zinc.

Contraindicaciones y advertencias: contraindicaciones: no consumir si presenta hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. No usar zinc en pacientes con falla renal severa.

Precauciones y advertencias: si está consumiendo otros suplementos de vitaminas y minerales, lea las etiquetas, ya que pueden contener ingredientes similares. Contiene manitol, sorbitol y azúcar como excipientes, por lo que debe tenerse precaución en la administración a pacientes con alteración en el metabolismo de los carbohidratos, por ejemplo diabetes mellitus. Mantenga fuera del alcance de los niños. No exceder la dosis diaria recomendada. En caso de sobredosis accidental, descontinúe su uso y consulte al médico para asistencia inmediata. Como con cualquier medicamento, se recomienda consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando.





Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la respuesta (Anexo al expediente con Radicado No. 20181101040 del 22/05/2018) al concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2017 segunda parte- numeral 3.12.1., con el fin de que se confirme la inclusión en norma farmacológica, indicaciones, contraindicaciones y advertencias, condición de venta y dosificación; lo anterior para continuar con el proceso de evaluación de la solicitud de renovación del Registro Sanitario allegada bajo radicado No. 2015169028 del 16/12/2015.

Información propuesta:

Indicaciones: Multivitamínico con zinc

Contraindicaciones: No consumir si presenta hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. No usar zinc en pacientes con falla renal severa.

Precauciones y advertencias: Si está consumiendo otros suplementos de vitaminas y minerales, lea las etiquetas, ya que pueden contener ingredientes similares. Contiene manitol, sorbitol y azúcar como excipientes, por lo que debe tenerse precaución en la administración a pacientes con alteración en el metabolismo de los carbohidratos, por ejemplo Diabetes mellitus. Mantenga fuera del alcance de los niños. No exceder la dosis diaria recomendada. En caso de sobredosis accidental, descontinúe su uso y consulte al médico para asistencia inmediata. Como con cualquier medicamento, se recomienda consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando.

Posología: Niños de 2 a 8 años: 5 g (1 cucharadita) al día. Niños mayores de 8 años, adolescentes y adultos: 10 g (1 cucharada) al día.

Condición de venta: Venta libre.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que los argumentos presentados por el interesado no permiten desvirtuar el concepto del Acta No. 17 de 2017 SEMPB Segunda Parte, numeral 3.12.1, por tanto la Sala considera que el producto de la referencia no puede clasificarse como medicamento por cuanto no ha demostrado eficacia y seguridad en una indicación médica específica.

No allega información clínica de la eficacia y seguridad de la asociación en las concentraciones del producto de la referencia. Hace una disertación y referencia a déficits aislados de vitaminas y minerales que no soportan la utilidad de la composición del producto.





Llama la atención a la Sala que las concentraciones del producto no están en concordancia con los requerimientos de un cuadro deficitario de vitaminas, minerales y oligoelementos.

La Sala ratifica el concepto emitido en el Acta No. 17 de 2017 SEMPB segunda parte, numeral 3.12.1.

3.3.5 ADALAT OROS 30mg TABLETAS DE LIBERACIÓN OSMÓTICA

Expediente : 41212
Radicado : 2016094956 / 2016094956
Fecha : 14/07/2016
Interesado : Bayer A.G.

Composición: Cada tableta contiene 30mg de Nifedipino

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

Indicaciones: antianginoso, antihipertensivo.

Contraindicaciones : hipersensibilidad al medicamento, embarazo. Adminístrese con precaución en pacientes con hipotensión.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la respuesta hecha al llamado a revisión de oficio en donde indica que el esquema de dosificación es de una sola vez al día, con lo cual considera que da cumplimiento al llamado; para lo cual allega la información para prescribir y los estudios respectivos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 23 de 2015 SEMPB, numeral 3.2.6., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda dar por terminado el llamado a Revisión de Oficio para el producto de la referencia.

3.3.6 GLICERINA CARBONATADA

Radicado : 20181202828
Fecha : 03/10/2018



Dada la siguiente inclusión en la norma farmacológica 11.2.0.0.N20:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
S02DC	CARBONATO DE SODIO + GLICERINA	SOLUCIÓN ÓTICA	6,64 g + c,s,p,100 mL

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración acerca de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

1. El rol de la glicerina en la formulación: ¿Vehículo o principio activo?
2. Si es principio activo, definir concentración

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que en esta preparación es un principio activo, la concentración es la establecida en el Acta No. 20 de 1998, numeral 2.4.3.

3.3.7. GLICERINA CARBONATADA

Radicado : 20181205152

Fecha : 05/10/2018

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar y confirmar que la glicerina en la norma y en las actas, ya que figura como excipiente dado que allí se dice que debe tener c.s.p. lo cual confirma que es un excipiente y no un principio activo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la comisión revisora considera que en esta preparación es un principio activo, la concentración es la establecida en el Acta No. 20 de 1998 SEMPB, numeral 2.4.3., y Norma farmacológica 11.2.0.0.N20

3.3.8. ACETAMINOFEN + FENILEFRINA HCI + CLORFENIRAMINA MALEATO

Radicado : 20181216994

Fecha : 22/10/2018

Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S

Principio Activo	Concentración	Forma Farmacéutica
Acetaminofen +	500mg +10mg +	Granulado



Fenilefrina HCl + Clorfeniramina maleato	4mg / Sobre	
--	-------------	--

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la actualización del listado de medicamentos de venta libre –OTC y Norma Farmacológica con el fin de que se incluyan los principios activos, concentración y forma farmacéutica descritos anteriormente, que corresponden a productos que llevan en el mercado varios años y los cuales están soportados en el Acta No. 33 de 2010, numeral 3.1.8.8. y 3.1.8.10. .

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora incluye el producto de la referencia en el listado de medicamentos de venta libre – OTC y la norma farmacológica es 16.6.0.0.N10.

3.3.9 ESPONJA CON CLORHEXIDINA

Radicado : 20181216510

Fecha : 22/10/2018

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indicar la clasificación del producto de la referencia, teniendo en cuenta que en el país hay paños con el mismo principio activo con Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.3.10 ALBUMINA SÉRICA HUMANA NANOCOLOIDE 0.5 mg / 1U

Radicado : 20181222077

Fecha : 29/10/2018

Interesado : Selig de Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora excluir el producto de la lista de medicamento de vitales no disponibles, teniendo en cuenta que fue concedido el Registro Sanitario INVIMA 2018M-0018388.





CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que ya se conceptuó mediante Acta No. 29 de 2018 SEM, numeral 3.1.12.2.

3.3.11 MEDIOS DE CONTRASTE BASADOS EN GADOLINIO Y LA EVIDENCIA DE SU EN EL TEJIDO CEREBRAL

Radicado : 20181210773
Fecha : 12/10/2018
Interesado : GH Healthcare Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora solicite actualizar la aleyenda a ser incluida en el ítem de precauciones y advertencias de medios de contraste publicada en el Acta No. 14 de 2018 numeral 3.3.2 de la siguiente manera:

Precauciones y advertencias: Recientes estudios han demostrado que posterior al uso de medios de contraste basados en gadolinio, se presenta retención de gadolinio en varios órganos incluyendo cerebro. Aunque a la fecha se desconocen los efectos clínicos a largo plazo de estos depósitos a nivel cerebral, se debe tener especial precaución con el uso de MCBG en pacientes que requieren múltiples dosis de por vida, en mujeres embarazadas, pacientes pediátricos y pacientes con patologías inflamatorias. Cuando sea posible, minimice los estudios repetitivos de imágenes con MCBG.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que las precauciones y advertencias pueden ser las siguientes y no como se encuentran en el Acta No. 14 de 2018 SEM, numeral 3.3.2.,:

Precauciones y advertencias: Recientes estudios han demostrado que posterior al uso de medios de contraste basados en gadolinio, se presenta retención de gadolinio en varios órganos incluyendo cerebro. Aunque a la fecha se desconocen los efectos clínicos a largo plazo de estos depósitos a nivel cerebral, se debe tener especial precaución con el uso de MCBG en pacientes que requieren múltiples dosis de por vida, en mujeres embarazadas, pacientes pediátricos y pacientes con patologías inflamatorias. Cuando sea posible, minimice los estudios repetitivos de imágenes con MCBG.

**3.3.12. QUETIAPINA 100 Y 200MG**

Radicado : 20181223871
 Fecha : 30/10/2018
 Interesado : Colmed Ltda

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si la indicación conceptuada mediante Acta No. 06 de 2015, numeral 3.3.3, donde se aprueba unificación farmacológica para los productos con principio activo Quetiapina 25mg tabletas recubiertas, aplica para las concentraciones de 100 y 200mg de Quetiapina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.3.13. PREPADOS VITAMINICOSY/O MINERALES TERAPEUTICOS

Radicado : 20181225980
 Fecha : 01/11/2018
 Interesado : Procaps S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emitir concepto a fin de aclarar, modificar o eliminar la norma farmacológica 31.4.2.3.N10:

21.4.2.3 Preparados vitamínicos y/o minerales terapéuticos

21.4.2.3.N10

Se consideran preparados vitamínicos y/o minerales terapéuticos aquellos cuyos niveles sean superiores a los descritos en el anexo 1 del decreto 3863 de 2008. Estos preparados deben presentar justificación ante la Comisión Revisora sala especializada de medicamentos y se expendrán con fórmula médica. Estos productos pueden contener:

- * Varias vitaminas
- * Vitaminas más provitaminas
- * Vitaminas más minerales
- * Vitaminas más minerales más oligoelementos

Lo anterior considerando que la norma farmacológica precitada, contraria lo aprobado en el listado de medicamentos de venta libre – OTC, ya que en el mencionado listado se encuentran productos cuya composición presentan varias vitaminas, vitaminas más provitaminas, vitaminas más minerales y vitaminas más minerales más oligoelementos en donde en algunos casos las cantidades de vitaminas, minerales y oligoelementos se encuentran en el rango o por debajo de los valores de referencia





diarios establecidos en el Decreto 3249 de 2006 y Decreto modificatorio 3863 de 2008.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que estos preparados plantean tres situaciones:

Aquellos que no superen los límites permitidos deben ser considerados suplementos alimenticios, no reivindicar ninguna indicación terapéutica, al no ser medicamentos no deben estar en los medicamentos OTC.

Aquellos que superen los límites establecidos para alguno de sus componentes podrán reformularse para no superar dichos límites, en este caso serán considerados suplementos alimenticios, no reivindicar ninguna indicación terapéutica, al no ser medicamentos no deben estar en los medicamentos OTC.

Aquellos que sobrepasen los límites establecidos y deseen mantenerse en la condición de medicamento, deberán justificar el exceso de concentración para alguno(s) de sus componente(s) y presentar evidencia científica suficiente de la utilidad terapéutica de la asociación en las concentraciones y formulación solicitada, para condiciones específicas de salud y así podrán mantener la condición de medicamento. De lo contrario deberán reformularse para ser suplemento alimenticio.

3.3.14. ADVIL MAX

Expediente : 19944048
Radicado : 20181225829
Fecha : 01/11/2018
Interesado : Pfizer S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 26 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.5, el cual indica que se deben ajustar las contraindicaciones y la indicación del producto.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que las contraindicaciones son las siguientes y no como aparecen en el el Acta No. 26 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.5., son las siguientes:

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno, a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroides. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos

Página 360 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre de embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

La sala ratifica que las indicaciones son las siguientes:

Indicaciones terapéuticas:

Analgésico y antipirético. Útil en dolor leve a moderado en:

- Cabeza
- Espalda
- Muscular
- Asociados al resfriado común
- Cabeza asociados a migraña
- Articular
- Cólico menstrual
- Dental

Alivio de dolores severos hasta por 8 horas en 1 cápsula.

Finalmente, la Sala informa al interesado que si bien la sala no se pronuncia respecto a las proclamas, estas deben ajustarse a la información farmacológica conceptuada por la Sala.

3.3.15. SLINDA (Drospirenona)

Radicado : 20181189564

Fecha : 17/09/2018

Interesado : Exeltis S.A.S

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Noviembre de 2018 al interesado Exeltis S.A.S con el fin de escuchar los argumentos en razón del Producto Slinda (Drospirenona) (conceptos Acta No. 14 de 2018 SEM, numeral 3.1.6.2. y Acta No. 29 de 2018 SEM, numeral 3.1.6.5).



3.4. ACLARACIONES

3.4.1 METADOXIL INYECTABLE 300mg/ 5 mL METADOXIL TABLETAS 500 mg

Expediente : 17351 / 17352

Radicado : 2017099473 / 2017166852 / 2017099474 / 2017166853 / 20181203965

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 01 de 2018, numeral 3.1.2.9 en el sentido de indicar las contraindicaciones por separado para cada forma farmacéutica y concentración.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclara el concepto emitido en Acta No. 01 de 2018 Segunda Parte, numeral 3.1.2.9., en el sentido de aclarar las contraindicaciones por forma farmacéutica y concentración.

Nuevas Contraindicaciones:

Metadoxil tabletas 500 mg

Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo, lactancia. Se debe tener especial precaución con los enfermos de Parkinson tratados con L-Dopa ya que el Metadoxil® puede antagonizar el efecto de este medicamento.

Metadoxil inyectable 300mg/5ml

Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo, lactancia. Se debe tener especial precaución con los enfermos de Parkinson tratados con L-Dopa ya que el Metadoxil® puede antagonizar el efecto de este medicamento.

Debido a que Metadoxil® ampolla contiene Metabisulfito de Sodio, puede producir reacciones alérgicas y ataques asmáticos severos en pacientes con asma. Contraindicado en neonatos

3.4.2 BYDUREON® BCise

Radicado : 20181210997

Fecha : 12/10/2018

Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S



El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar los motivos que llevaron a la sala a recomendar en el Acta No. 26 de 2018, numeral 3.1.5.1 la siguiente indicación y no como se solicitó:

Indicaciones: Como coadyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en mayores de 18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido adecuadamente a metformina, junto con otros hipoglucemiantes como sulfonilúrea, tiazolidinediona e insulina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 26 de 2018 SEM, numeral 3.1.5.1., dado que los grupos mencionados en la indicación aprobada son los incluidos en los estudios clínicos de soporte y debe quedar claro que metformina es el agente de elección en pacientes diabéticos tipo 2.

3.4.3 VOLTAREN EMULGEL VOLTAREN EMULGEL FORTE 2.32%

Radicado : 20181213353
Fecha : 17/10/2018
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar los conceptos emitidos en el Acta No. 19 de 2018, numeral es 3.1.9.2. y 3.1.9.3 con respecto a la solicitud de incluir la contraindicación Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Lo anterior ya que es necesario tener total claridad con respecto a la información de seguridad de los productos que se debe implementar con el fin de proporcionar una información completa y veraz al consumidor.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No.19 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.2., puesto que la forma tópica tiene efecto sistémicos y por consiguiente sus riesgos se mantienen.

3.4.4 EXCEDRIN TABLETAS 250 mg

Expediente : 227643
Radicado : 2017128225 / 20181127856
Fecha : 26/06/2018



Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S

El Grupo de Apoyo solicita aclarar el concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora mediante Acta 28 de 2018, numeral 3.1.9.1, por cuanto el interesado solicito modificación de dosificación, contraindicaciones, precauciones y advertencias, sobredosis y reacciones adversas y la Sala solo se pronuncio acerca de la posología.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto del Acta 28 de 2018, numeral 3.1.9.1., en el sentido de recomendar aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Nuevas contraindicaciones:

No tome Excedrin Tabletts si:

. Si se trata de un niño con cuadro viral por el riesgo de síndrome de reye

- Si es alérgico o hipersensible al acetaminofén, ácido acetilsalicílico, cafeína o a cualquiera de los componentes
- Si tiene insuficiencia renal o hepática, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Si ha presentado reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o AINEs. Antecedentes de reacción alérgica a cualquier otro analgésico/antipirético (reductor de la fiebre)
- Evitar tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol.
- No administrar concomitantemente con anticoagulantes.
- **No administrar concomitantemente con cualquier otro tipo de producto que contenga acetaminofén, ácido acetilsalicílico, AINEs O CAFEINA.**
- Tercer semestre de embarazo o lactancia.
- Úlcera péptica, úlcera gástrica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica y disfunción hepática severa
- No administrar si consume medicamento para dormir**
- No administrar si tiene varicela**

Si alguno de estos enunciados le aplica, no tome Excedrin tabletas y consulte con el médico.

Nuevas precauciones y advertencias:

Tomar especial cuidado con Excedrin Tabletts:

Consulte con el médico antes de tomar Excedrin Tabletts en caso de:

Página 364 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se requiere consejo médico antes de su uso, en caso de:

- **Síndrome de Reye:** Los niños y adolescentes que se encuentren en recuperación de varicela o síntomas similares a la gripe. Si al usar este producto se experimentan cambios en el comportamiento, con náuseas y vómito, consulte al médico, ya que pueden corresponder a síntomas tempranos del Síndrome de Reye una rara, pero sería enfermedad.
- El ácido acetilsalicílico puede causar una severa reacción alérgica, la cual incluye erupciones, inflamación facial, asma (dificultad para respirar) o shock.
- Si usted sufre de asma, úlceras, problemas estomacales como acidez, molestia estomacal o dolor de estómago que no cede o recurre, presión arterial alta, insuficiencia cardíaca, está tomando un diurético o tiene alguna otra condición seria que requiere monitoreo especial.
- Si planea someterse a una cirugía (incluyendo cirugías menores, por ejemplo, extracciones dentales) porque este producto puede llevar a una mayor tendencia al sangrado.
- **Advertencia hepática:** Este producto contiene Acetaminofén. Puede ocurrir daño hepático severo si:
 - Ø Se consume más de 8 tabletas en 24 horas, la cual es la cantidad máxima diaria.
 - Ø Se consume con otros medicamentos que contengan acetaminofén.
 - Ø Toma 3 o más bebidas alcohólicas al día mientras está usando este producto
- **Advertencia sobre sangrado estomacal:** Este producto contiene un AINE, el cual puede causar sangrado estomacal grave. La probabilidad es mayor si usted:
 - Ø es anciano,
 - Ø tiene úlceras o problemas gástricos
 - Ø toma adelgazantes de la sangre o un medicamento esteroide.
- El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. En el caso del ácido acetilsalicílico (ASA) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.
- Toma por un período de tiempo mayor al indicado.
- Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30mL/min).
- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda que debe iniciar el tratamiento con las dosis más bajas.
- Si el paciente presenta fiebre y rigidez en el cuello, cefaleas que iniciaron después o a causa de una lesión en la cabeza, esfuerzo, tos o flexión, su primera cefalea ocurre después de los 50 años de edad, la peor cefalea de su vida, cefaleas diarias, problemas o efectos secundarios al tomar un analgésico/antipirético (reductor de la fiebre).
- Mantener fuera del alcance de los niños.

Página 365 de 372

Acta No. 34 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Si alguno de estos enunciados le aplica, no consuma Excedrin Tabletas y consulte al médico.

Tomar Excedrin Tabletas con Alimentos y bebidas:

Advertencia con el alcohol: Si consume 3 o más bebidas alcohólicas al día, consulte al médico si debe consumir acetaminofén y ácido acetilsalicílico u otro medicamento reductor de la fiebre. El acetaminofén y el ácido acetilsalicílico puede causar daño hepático y sangrado estomacal.

Advertencia con la cafeína: La dosis recomendada de este producto contiene aproximadamente tanta cafeína como una taza de café. Mientras se reciba este producto, el paciente deberá limitar el uso de medicamentos, alimentos o bebidas que contengan cafeína, debido a que demasiada cafeína puede causar nerviosismo, irritabilidad, insomnio y ocasionalmente incremento en el latido cardiaco.

Tomar Excedrin Tabletas con otros medicamentos:

Informe a su médico sobre el consumo de otros medicamentos, incluidas aquellas medicinas de venta sin fórmula médica, en particular:

- Medicamentos usados para prevenir la coagulación de la sangre tales como anticoagulantes, heparina, trombolíticos u otros antiplaquetarios.
- Medicamentos usados para tratar la diabetes, gota, artritis o antihipertensivos.
- Medicamentos que contengan acetaminofén, ácido acetilsalicílico u otro analgésico o reductor de la fiebre.

Medicamentos que afecten las funciones mentales por ejemplo para epilepsia, depreión o insomnio

- Cualquier otro medicamento

También se debe asegurar que el médico conoce a cerca del historial médico del paciente y especialmente si el paciente está bajo el cuidado de un médico para cualquier condición grave.

Embarazo y Lactancia:

Si esta en embarazo o período de lactancia, consulte con el médico antes de usar este producto. Es especialmente importante no usar ácido acetil salicílico durante los tres primeros meses de embarazo, debido a que puede afectar el niño no nato o provocar complicaciones durante el parto.





Nuevas reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Excedrin Tabletas puede causar eventos adversos, aunque no todos los usuarios los presenten.

Suspenda el uso y consulte al médico inmediatamente si presenta cualquiera de los siguientes síntomas:

- Reacciones alérgicas incluido asma
- Nerviosismo o insomnio
- Zumbido en los oídos o pérdida de la audición.
- El área adolorida se vuelve roja o inflamada.
- Dolor de estómago, malestar estomacal que empeora o no mejora, náuseas o vomito.
- Síndrome de Reye

Si alguno de los efectos adversos empeora o si nota otros efectos no listados en este inserto, consulte al médico.

Tomar Excedrin Tabletas con otros medicamentos:

Informe a su médico sobre el consumo de otros medicamentos, incluidas aquellas medicinas de venta sin fórmula médica, en particular:

- Medicamentos usados para prevenir la coagulación de la sangre tales como anticoagulantes, heparina, trombolíticos u otros antiplaquetarios.
- Medicamentos usados para tratar la diabetes, gota, artritis o antihipertensivos.
- Medicamentos que contengan acetaminofén, ácido acetilsalicílico u otro analgésico o reductor de la fiebre.
- Cualquier otro medicamento.

3.4.5. CALCITRAL

Expediente: 225455

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 12 de 1998 SEMPB numeral 2.10.1., en el sentido de corregir la concentración del producto CALCITRAL, Siendo lo correcto: Cada 100g de polvo contiene 38.04g de calcio tetrahidratado equivalente a 8g de calcio.



3.4.6. FOSFATOS DE POTASIO MONOBÁSICO Y DIBÁSICO

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 29 de 2018 SEM, numeral 3.1.13.1., en el sentido de indicar que la información de la unificación es la siguiente y no como figura en el Acta mencionada:

Concentración:

Cada 10 ml contiene 2.6mmol/ml de Fosforo y 3.8 mEq/ml de Potasio.

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Fosfatos de potasio está indicado como fuente de fosfato y potasio, en pacientes con restricción de la vía oral o sin ingesta oral y en quienes es necesario prevenir o corregir la hipofosfatemia.

Está indicado para la preparación de fórmulas específicas, cuando las necesidades del paciente no pueden suplirse por corrección de electrolitos o soluciones nutricionales específicas.

Contraindicaciones:

Fosfatos de Potasio no debe usarse en

- Hiperfosfatemia
- Hiperpotasemia
- Hipocalcemia
- Trastornos de la función renal
- Enfermedades comúnmente asociadas con hipercalemia, como deshidratación, alteración de la función renal excretora, enfermedad de Addison, Adinamia episódica hereditaria (síndrome de Gamstorp), anemia de células falciformes
- Terapia con diuréticos ahorradores de potasio

El fosfato de potasio no es adecuado para el tratamiento de trastornos del metabolismo ácido-base.

Advertencias y precauciones:

Fosfatos de potasio debe diluirse previamente y administrarse lentamente para evitar la intoxicación.



Debe usarse con precaución en pacientes con Insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos que reciben digitálicos, además en aquellos pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas.

En caso de presentarse signos de insuficiencia renal o falla duodenal, se debe suspender la infusión intravenosa.

En el caso de alteraciones del potasio (hipo o hipercalcemia), pueden aparecer cambios típicos en el ECG. Sin embargo, no existe una relación lineal entre los cambios del ECG y la concentración de potasio en la sangre.

Dado que la administración de altas dosis de fosfato puede conducir a hipocalcemia y calcificaciones metastásicas, los niveles séricos de calcio y fosfato deben controlarse regularmente, si el reemplazo de fosfato excede los 50 mmol por día.

Se requieren controles del ionograma sérico (sodio, potasio, cloro, fósforo). Si fosfatos de potasio se administra por periodos de tiempo prolongados (varias semanas), el nivel de fosfato en plasma y la excreción de fosfato en la orina de 24 horas deben evaluarse semanalmente.

Cuando se administran altas dosis de fosfatos de potasio, puede ser necesaria un reemplazo simultáneo de calcio; la ingesta de calcio por vía intravenosa debe ser a través de un acceso venoso diferente.

Cuando se inicie la administración de fosfatos de potasio junto con nutrición parenteral, se debe tener en cuenta que varias soluciones para la nutrición parenteral (incluidas las emulsiones grasas) ya contienen fosfato.

Embarazo y Lactancia, Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

Embarazo

No se han realizado estudios preclínicos o clínicos sobre el uso de Fosfatos de Potasio en mujeres embarazadas y durante la lactancia, por lo tanto, se recomienda su administración posterior a una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No aplica.

Interacciones:



Un aumento en la concentración de potasio extracelular reduce el efecto de los glucósidos cardíacos, una disminución aumenta el efecto arritmogénico de los glucósidos cardíacos.

Los diuréticos ahorradores de potasio, los antagonistas de la aldosterona, los inhibidores de la ECA, los antiinflamatorios no esteroideos y los analgésicos periféricos reducen la excreción renal de potasio. Cuando se coadministra con fosfato de potasio B. Braun, puede producirse hiperpotasemia grave.

La administración conjunta con succinilcolina también puede causar hipercalemia grave, que a su vez puede afectar el ritmo cardíaco.

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos pueden aparecer como resultado de una sobredosis o de un reemplazo excesivo. Si se siguen las recomendaciones de posología y administración, contraindicaciones, advertencias y precauciones, rara vez ocurren.

La evaluación de los efectos secundarios se basa en las siguientes frecuencias:

Muy común ($\geq 1 / 10$)

Común ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$)

Ocasionalmente ($\geq 1 / 1,000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1 / 10,000$ a $< 1 / 1,000$)

Muy raro ($< 1 / 10,000$)

Desconocido: no se puede estimar sobre la base de los datos disponibles

Trastornos cardíacos

Raramente: arritmias, especialmente si la infusión es demasiado rápida

Trastornos gastrointestinales

Raramente: náuseas

Enfermedades de los riñones y del tracto urinario

Rara vez: restricción aguda de la función renal

Trastornos metabólicos y nutricionales

Raras: hiperpotasemia, acidosis repentina, insuficiencia renal aguda u otras afecciones.

Otra posibilidad es la intoxicación por la combinación de potasio y fosfato, debido a la sobredosis.

Los signos y síntomas de intoxicación por potasio incluyen parestesias de las extremidades, parálisis flácida, apatía, confusión mental, debilidad y pesadez de las piernas, hipotensión, arritmias cardíacas, bloqueo cardíaco, anomalías electrocardiográficas como la desaparición de ondas P, alteraciones del complejo QRS con el desarrollo de una curva bifásica y falla cardíaca.

Dosificación y Grupo Etario:





Dosificación

Dosis según sea necesario o corrección requerida y teniendo en cuenta el ionograma sérico (Sodio, Cloro, Potasio, Fosforo).

Dosis diaria

Como parte de una nutrición parenteral, el requerimiento básico de fosfato en adultos es 0.2-0.5 mmol/kg de peso corporal y por día (que corresponde a aproximadamente 0.3-0.8 ml / kg de peso corporal).

En el tratamiento de la hipofosfatemia grave, la dosificación depende de la concentración plasmática de fosfato. Es posible que se requieran dosis superiores a las anteriores.

Se agrega 1 mmol de potasio por 0.6 mmol de fosfato.

La dosis máxima diaria de potasio es de 2 a 3 mmol/kg de peso corporal.

Velocidad máxima de infusión

La velocidad de infusión está limitada por el contenido de potasio. La velocidad de infusión máxima es de 20 mmol de potasio (correspondiente a 0,3 mmol / kg de peso corporal) por hora.

Tipo y duración de la aplicación

Intravenoso, diluido solo para ser utilizado como complemento de soluciones de infusión, en una concentración máxima de 24 mmol de fosfato/litro.

Cabe señalar que el fosfato de potasio B. Braun debe ser administrado solo en infusión en un medio estrictamente estéril. La dilución de infusión se debe agitar suavemente.

Las soluciones de dilución adecuadas deben libres de calcio y magnesio, tales como solución de glucosa al 5% o solución salina isotónica. Si se requiere restricción de la ingesta de sodio, se deben usar soluciones de transporte exentas de sodio.

La infusión debe ser continua. Se recomienda usar bombas de infusión.

Se debe prestar especial atención a la administración intravenosa estricta, ya que la extravasación puede conducir a la necrosis tisular y al endurecimiento y la calcificación en el tejido subcutáneo.

Vía de Administración: Endovenosa previa dilución.



Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Siendo las 16:00 del día 26 de Noviembre de 2018, se da por terminada la sesión ordinaria.

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM